Nicolae Baltă · Viorel Filcescu · Ion Orha

# DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN PATOLOGIA MIOCARDO-CORONARIANĂ

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA

Scanned with OKEN Scanner

NICOLAE BALTĂ • VIOREL FILCESCU • ION ORHA

# DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ÎN PATOLOGIA MIOCARDOCORONARIANĂ

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosis and Treatment in the Pathology of the Myocardium and Coronary Arteries

Диагноз и лечение
в миокардо-коронарной патологии

EDITURA ACADEMIEI
REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA

R 79717, Bucureşti,
Calea Victoriei 125

Scanned with OKEN Scanner

# CUPRINS


Capitolul 1. **PARTICULARITĂȚILE MORFOFUNCȚIONALE MIOCARDOCORONARIENE** . . . . . 11

1.1. Particularitățile structurale și funcționale ale miocardului . . . . . 11

1.1.1. Relațiile dintre ultrastructura și funcțiile miocardului specific . . 11

Celulele P 11. Celulele de tranziție 12. Celulele Purkinje 13. Caracteristicile funcționale ale țesutului nodal 13.

1.1.2. Relațiile dintre ultrastructura și funcțiile miocardului contractil 13

Celulele miocardului contractil 13. Procesele biochimice legate de producerea și utilizarea energiei 17. Potențialul de acțiune al celulelor cardiace 17.

1.1.3. Celula musculară netedă vasculară. Particularități structurale și funcționale . . . . . 20

Membrana celulară 20. Mitocondria 21. Nucleotidele ciclice și controlul $Ca^{2+}$ intracelular 21. Aparatul contractil 22.

1.2. Caracteristicile morfofuncționale coronariene . . . . . 24

1.2.1. Aspecte structurale particulare ale peretelui arterial coronar . . 24

1.2.2. Particularități funcționale ale circulației coronare . . . . . 24

Factorii determinanți ai consumului de oxigen miocardic 24. Presiunea de perfuzie și rezistența vasculară coronară 26. Rezerva coronariană și variațiile transmurale ale perfuziei miocardice 29.

Bibliografie . . . . . 30

Capitolul 2. **ISCHEMIA MIOCARDICĂ** . . . . . 34

2.1. Modificări ultrastructurale induse de ischemia miocardică . . . . . 34

2.2. Efecte ale ischemiei acute asupra microcirculației coronare . . . . . 35

2.3. Energogeneza și utilizarea substratului în miocard . . . . . 35

2.3.1. Activitatea metabolică miocardică în condiții fiziologice . . . . . 35

2.3.2. Particularitățile metabolice ale miocardului ischemic . . . . . 39

Metabolismul acizilor grași 39. Metabolismul glucidic 40. Metabolismul protidic. 40.

2.3.3. Perturbări ale activității enzimatice în miocardul ischemic cu implicații în progresiunea leziunii spre necroză . . . . . 41

Hidrolazele acide 41. ATP-aza, adenilciclaza și fosfodiesteraza 42.

2.3.4. Modificări ale dinamicii calciului în miocardul ischemic . . . . . 42

2.4. Starea contractilă a miocardului ischemic . . . . . 42

2.5. Riposta neuroendocrină indusă de ischemia miocardică acută . . . . . 44

2.6. Evidențierea și evaluarea modificărilor morfofuncționale induse de ischemia miocardică acută . . . . . 44

2.6.1. Obiectivarea suferinței miocardului ischemic. . . . . 44

Electrocardiografia 44. Explorarea radioizotopică 46. Ecocardiografia 47. Tomografia computerizată 47. Rezonanța magnetică nucleară 47. Determinări biochimico-enzimatice 47.




Scanned with OKEN Scanner

2.6.2. Posibilităţi şi limite privind evaluarea dimensiunii infarctului i miocardic . . . . . 50
Estimarea enzimatică 51. Scintigrafia miocardică 52.
2.7. Posibilităţi privind limitarea efectelor ischemiei miocardice acute . . . . 53
2.7.1. Oxigenoterapia. Consideraţii fiziopatologice . . . . . 53
2.7.2. Tromboliza coronariană . . . . . 54
Reperfuzarea spontană 54. Medicaţia trombolitică enzimatică 55.
2.7.3. Tratamentul cu anticoagulante . . . . . 57
2.7.4. Contrapulsaţia cu balon intraaortic . . . . . 59
Bibliografie . . . . . 60

**Capitolul 3. VALOAREA TESTĂRII LA EFORT FIZIC ÎN DIAGNOSTICUL ŞI PROGNOSTICUL CARDIOPATIEI ISCHEMICE** . . . . . 65

3.1. Costul energetic al efortului fizic. Modalităţi de evaluare . . . . . 65
3.2. Aprecierea suferinţei miocardocoronariene prin testarea la efort fizic . . . 66
3.2.1. Obiectivele testului de efort . . . . . 68
3.2.2. Indicaţiile testării la efort fizic . . . . . 69
3.2.3. Contraindicaţiile testării la efort fizic . . . . . 69
3.2.4. Metodologia testării la efort . . . . . 69
Alegerea tipului de efort 70. Criteriile de întrerupere a efortului 72. Urmărirea bolnavului după proba de efort 73.
3.2.5. Alegerea sistemului optim de înregistrare a electrocardiogramei . . 73
3.2.6. Criterii electrocardiografice de validare a pozitivităţii testului de efort 74
Subdenivelarea orizontală sau descendentă a segmentului ST 74. Subdenivelarea ascendentă a segmentului ST 75. Supradenivelarea segmentului ST 75. Modificările undei T 76. Negativarea undei U 76. Modificările complexului QRS 77.
3.3. Valoarea prognostică a testului de efort în cardiopatia ischemică . . . . 77
3.3.1. Semnificaţia modificărilor ECG la efort în tulburările de conducere 79
3.3.2. Semnificaţia tulburărilor de ritm induse de efort . . . . . 80
3.3.3. Aprecierea severităţii şi evoluţiei bolii coronariene prin modificările electrocardiohemodinamice la efort . . . . . 80
3.4. Efectele unor substanţe farmacodinamice asupra electrocardiogramei şi capacităţii de efort . . . . . 81
3.5. Utilizarea testării la efort fizic în vederea stabilirii capacităţii de muncă . . 82
3.6. Stabilirea programului de activitate fizică supravegheată (antrenament) sau recomandată în cadrul programului de reabilitare sau prevenire secundară în funcţie de rezultatele obţinute la proba de efort . . . . . 82
Bibliografie . . . . . 83

**Capitolul 4. ASPECTE PARTICULARE DE DIAGNOSTIC ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ** . . . . . 86

4.1. Cadrul nosologic şi istoria naturală a cardiopatiei ischemice . . . . . 86
4.1.1. Cardiopatia ischemică. Definiţie, clasificare . . . . . 86
4.1.2. Istoria naturală a aterosclerozei coronariene . . . . . 91
4.2. Factorii de risc în dezvoltarea leziunilor aterosclerotice . . . . . 96
4.3. Consideraţii asupra diagnosticului precoce a bolii coronariene (faza preclinică, stadiul clinic latent) . . . . . 100
4.4. Consideraţii asupra tabloului clinic al infarctului miocardic acut şi asupra fazei sale prodromale . . . . . 102
4.5. Evaluarea performanţei ventriculare în diagnosticul precoce al cardiopatiei ischemice . . . . . 111



Scanned with OKEN Scanner

4.6. Considerații critice privind valoarea unor metode neinvazive în aprecierea disfuncției ventriculare pentru diagnosticul cardiopatiei ischemice . . . . . 113
4.6.1. Explorarea radioizotopică . . . . . 114
4.6.2. Explorarea ecocardiografică bi- și tridimensională . . . . . 115
4.6.3. Analiza intervalelor de timp ale sistolei ventriculare . . . . . 116
4.6.4. Analiza intervalelor de timp diastolice ale ventriculului sting . . . 117
4.7. Coronarografia . . . . . 117
Bibliografie . . . . . 118

Capitolul 5. DIAGNOSTICUL DURERII ANGINOASE ȘI MODALITĂȚI TERAPEUTICE CE VIZEAZĂ CORECTAREA DEZECHILIBRULUI DINTRE APORTUL ȘI NECESARUL DE OXIGEN ÎN MIOCARDUL ISCHEMIC . . 123

5.1. Diagnosticul durerii anginoase . . . . . 123
5.1.1. Considerații fiziopatologice cu implicații diagnostice . . . . . 123
5.1.2. Diagnosticul etiologic al durerii anginoase . . . . . 126
5.1.3. Diagnosticul pozitiv și diferențial al durerii anginoase . . . . . 135
Considerații generale 135. Diagnosticul pozitiv al durerii anginoase 137 Diagnosticul diferențial al durerii anginoase 141.
5.2. Posibilități terapeutice vizînd corectarea dezechilibrului între aportul și necesarul de oxigen în miocardul ischemic . . . . . 146
5.2.1. Considerații fiziopatologice cu implicații terapeutice . . . . . 146
5.2.2. Tratamentul cu nitrați . . . . . 149
5.2.3. Medicația betablocantă . . . . . 154
5.2.4. Tratamentul cu antagoniști ai calciului . . . . . 163
5.2.5. Alte medicamente cu acțiune protectoare miocardocoronariană . . . 171
5.2.6. Baza rațională a tratamentului anticoagulant, antiagregant și trombolitic . . . . . 173
5.2.7. Angioplastia coronară transluminală . . . . . 180
5.2.8. Revascularizarea chirurgicală a miocardului . . . . . 183
5.2.9. Antrenamentul fizic . . . . . 185
5.2.10. Medicația cardiotonică . . . . . 196
5.2.11. Medicația sedativă și psihoterapia . . . . . 197
5.2.12. Balneofizioterapia . . . . . 197
Bibliografie selectivă . . . . . 198

Capitolul 6. PREVENIREA SECUNDARĂ ȘI REABILITAREA ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ . . . . . 205

6.1. Considerații generale . . . . . 205
6.2. Cardiopatia ischemică. Infarctul miocardic . . . . . 206
6.2.1. Factorii de risc coronarian în diagnosticul precoce al cardiopatiei ischemice . . . . . 207
6.3. Bazele teoretice ale prevenirii secundare. Probleme de terminologie . . . 209
6.4. Conceptul factorilor de risc. Factori de risc primari și secundari. Factori protectivi . . . . . 211
6.5. Scopul, principiile generale și obiectivele curente ale prevenirii secundare și reabilitării în infarctul miocardic acut . . . . . 213
6.5.1. Scopul prevenirii secundare . . . . . 213
6.5.2. Principii generale . . . . . 213
6.5.3. Obiectivele curente ale programului de prevenire secundară și reabilitare . . . . . 214
6.6. Metodele și mijloacele utilizate în prevenirea secundară și în reabilitare în cardiopatia ischemică acută (infarctul miocardic) . . . . . 215



Scanned with OKEN Scanner

6.6.1. Modificarea modului de viață . . . . . 215
Alimentația. Stările dislipidemice. Indicații dietetice 215. Combaterea fumatului 217. Activitatea fizică 219. Controlul greutății corporale 221. Stresul psihosocial 222.
6.6.2. Tratamentul medical al unor afecțiuni cardiovasculare și a altor tulburări/boli . . . . . 222
Măsuri limitative ale întinderii/mărimii infarctului miocardic și a gradului leziunilor miocardice 223 Combaterea insuficienței cardiace 223. Combaterea aritmiilor 224. Combaterea hipertensiunii 225. Tratamentul diabetului zaharat și a altor afecțiuni metabolice 227.
6.6.3. Intervențiile medicale asupra mecanismului posibil de recidivare a infarctului miocardic. Prevenirea progresiunii leziunilor vasculare aterosclerotice și trombotice . . . . . 227
Terapia anticoagulantă 227. Terapia hipolipemiantă 228. Terapia cu betablocante 228. Medicamente cu efect antiagregant plachetar 229.
6.6.4. Chirurgia coronariană și aneurismectomia . . . . . 230
Bibliografie . . . . . 231

**Capitolul 7. ASPECTE PARTICULARE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ALE ARITMIILOR ȘI TULBURĂRILOR DE CONDUCERE INTRAVENTRICULARE** 235

7.1. Incidența aritmiilor în ambulatoriu . . . . . 235
7.1.1. Simptome și semne revelatoare de aritmie . . . . . 236
7.1.2. Semnificația aritmiilor cardiace . . . . . 237
7.1.3. Sindromul apneic din timpul somnului . . . . . 238
7.1.4. Tulburări de ritm induse prin expunerea la hipoxie hipobarică . . . 239
7.2. Semnificația testelor de efort în inducerea extrasistolelor ventriculare . . 240
7.3. Valoarea prognostică a extrasistolelor ventriculare . . . . . 242
7.4. Posibilități și limite în terapia antiaritmică . . . . . 243
7.5. Diagnosticul tulburărilor de conducere intraventriculare . . . . . 247
7.5.1. Blocul de ramură dreaptă complet . . . . . 247
7.5.2. Blocul de ramură stîngă complet . . . . . 248
7.5.3. Blocul fascicular sting anterior . . . . . 248
7.5.4. Blocul fascicular sting posterior . . . . . 249
7.5.5. Blocul de ramură dreaptă asociat cu blocul fascicular sting anterior . 249
7.5.6. Blocul de ramură dreaptă asociat cu blocul fascicular sting posterior . 250
7.5.7. Blocul de ramură stîngă asociat cu blocul fascicular sting anterior . 251
7.5.8. Diagnosticul unor tulburări de conducere intraventriculare asociate cu infarctul miocardic sechelar . . . . . 252
Blocul fascicular sting anterior asociat cu infarctul miocardic inferior 252. Infarctul miocardic posterobazal asociat cu blocul de ramură dreaptă 254.
7.6. Principii de tratament în tulburările de conducere intraventriculare . . 255
Bibliografie . . . . . 256

**Capitolul 8. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CARDIOMIOPATIILOR** . . . . . 259

8.1. Definiție și clasificare . . . . . 259
8.2. Cardiomiopatia dilatativă (congestivă) . . . . . 259
8.2.1. Tabloul clinic . . . . . 259
8.2.2. Modificări histologice și electronoptice . . . . . 260
8.2.3. Investigații funcționale . . . . . 260
8.2.4. Conduita terapeutică . . . . . 261
8.3. Cardiomiopatia hipertrofică . . . . . 261
8.3.1. Considerații asupra mecanismelor patogenetice . . . . . 262
8.3.2. Modificări histologice și electronoptice . . . . . 262



Scanned with OKEN Scanner

8.3.3. Considerații fiziopatologice. Implicații clinice . . . . . 263
8.3.4. Investigații funcționale . . . . . 264
8.3.5. Diagnostic diferențial . . . . . 265
8.3.6. Evoluția bolii . . . . . 266
8.3.7. Conduita terapeutică . . . . . 267
8.4. Cardiomiopatia restrictivă . . . . . 268
8.4.1. Modificări morfologice . . . . . 268
8.4.2. Particularități hemodinamice . . . . . 268
8.4.3. Aspecte clinice . . . . . 269
8.4.4. Investigații funcționale . . . . . 269
8.4.5. Tratament . . . . . 270
8.5. Cardiomiopatiile specifice . . . . . 270
8.5.1. Definiție și clasificare . . . . . 270
8.5.2. Cardiomiopatia prin consum de alcool . . . . . 271
8.5.3. Cardiomiopatia peripartum . . . . . 272
Bibliografie . . . . . 272

SUMMARY . . . . . 275

CONTENTS . . . . . 281

РЕЗЮМЕ . . . . . 287

Scanned with OKEN Scanner

# PARTICULARITĂȚILE MORFOFUNCȚIONALE MIOCARDOCORONARIENE

## 1.1. PARTICULARITĂȚILE STRUCTURALE ȘI FUNCȚIONALE ALE MIOCARDULUI

Considerăm că prezentarea, în continuare, a unor informații detaliate privind elementele componente ale miocardului specific și ale celui contractil, în interdependența lor morfofuncțională, este utilă pentru înțelegerea unor aspecte de fiziologie și fiziopatologie la care ne vom referi în capitolele următoare.

Miocardul, prin contracția sa ritmică, continuă, se adaptează permanent condițiilor variate impuse de diferitele activități ale organismului.

Studiul electronoptic al miocardului a permis evidențierea particularităților morfofuncționale ale celulelor implicate în activitatea electrică miocardică, care generează și conduc stimulii contractili, precum și ale celulelor cu rol în contracția miocardului, responsabile de activitatea mecanică a inimii.

Contracția miocardului este, deci, determinată de impulsul ce se formează în nodul sinusal, de unde se răspîndește în atrii și spre nodul atrioventricular pe căi atriale (ne)specializate, trecînd apoi rapid prin fasciculul lui His și ramurile sale spre celulele contractile ale miocardului ventricular.

### 1.1.1. RELAȚIILE DINTRE ULTRASTRUCTURA ȘI FUNCȚIILE MIOCARDULUI SPECIFIC

Miocardul specific este alcătuit din nodul sinusal, nodul atrioventricular, fasciculul His și ramurile sale, la care se mai adaugă inervația și vascularizația elementelor respective. În miocardul specific există trei tipuri de celule (celule P, celule de tranziție și celule Purkinje), cu particularități structurale și funcționale distincte.

#### 1.1.1.1. Celulele P

Sînt denumite astfel după aspectul lor palid și primitiv; se găsesc în proporții diferite în nodurile sinusal și atrioventricular și în căile internodale. Din acest punct de vedere, nu sînt diferențe semnificative între celulele P la om, iepure și cîine (James și colab., 1966).

Celulele P sînt cele mai mici celule miocardice, avînd un diametru cuprins între 5 și 10 microni, ele reprezentînd, probabil, celulele *pacemaker*



Scanned with OKEN Scanner

care generează spontan impulsuri responsabile de activitatea ritmică, contractilă, a miocardului atrial și ventricular. Au o formă poliedrică și sînt înconjurate de o membrană bilaminată (sarcolema), cu structură complexă, alcătuită dintr-o membrană plasmatică internă de natură lipoproteică (grosime 60Å) și o membrană bazală cu o grosime de 100 Å. Aceasta se află în contact intim cu fibrele de colagen și terminațiile nervoase; sarcolema celulelor adiacente nu prezintă îngroșări (James, 1983).

Prin structura sa moleculară, sarcolema exercită un important rol funcțional deoarece modificările permeabilității sale sînt implicate în procesele biochimice și electrice de depolarizare și repolarizare.

Sistemul sarcotubular dispersat și fără un contact intercelular specializat sugerează că între celulele P și celulele miocardului contractil există o modalitate diferită de răspîndire intracelulară și intercelulară a excitației. Conducerea lentă a stimulului în nodul sinusal și în nodul atrioventricular pare, cel puțin în parte, să fie datorată contactelor intercelulare nespecializate între celulele P.

În celula P, există o cantitate mai redusă de mitocondrii decît în celula miocardului contractil. Distribuția mitocondriilor în interiorul celulei P este nesistematizată, mărimea și forma lor variază mult, dimensiunile medii fiind mai reduse decît cele ale mitocondriilor din celulele miocardului contractil; de asemenea, mitocondriile celulelor P conțin mai puține criste mitocondriale. Aceste trăsături denotă un nivel mai scăzut al activității lor metabolice și unele particularități diferite de cele ale celulelor miocardului contractil.

Miofibrilele sînt de dimensiuni mai mici, distribuite întîmplător și conțin un număr redus de miofilamente, care se dispun în mod neregulat. Ele trec de la o celulă la alta, alcătuind o rețea prin care se transmite excitația în toate direcțiile, spre fibrele miocardului contractil. Sistemul T este puțin diferențiat și alcătuit dintr-un număr redus de tuburi primare (Navaratnam, 1978).

Reticulul sarcoplasmic se prezintă ca o rețea de canalicule intracelulare, vezicule și cisterne și este slab reprezentat în celula P în raport cu cel din celula miocardică contractilă.

Nucleul celulei P este situat central, are o formă ovoidală sau rotundă și este mare în comparație cu dimensiunile celulei. În apropierea nucleului s-au descris centriolii. Lizozomii sînt de formă și dimensiuni diferite, repartizați neuniform în sarcoplasmă.

### 1.1.1.2. Celulele de tranziție

Acest tip de celule au un grad intermediar de complexitate, sînt mai alungite și conduc impulsul mai lent în comparație cu celulele P. Din punct de vedere funcțional, reprezintă modalitatea de legătură între celula P și celelalte celule miocardice (celulele Purkinje și celulele miocardului contractil).

Structura lor internă diferă de cea a celulelor P. Astfel, miofibrilele sînt mai mari, orientate longitudinal și paralel, iar mitocondriile sînt situate între ele.

Sistemul sarcotubular este mai organizat și mai extins decît cel din celula P, iar contactele intercelulare variază de la forma simplă, întîlnită între celulele P, la cea complexă (discuri intercalare), specifică celulelor miocardului contractil.



Scanned with OKEN Scanner

### 1.1.1.3. Celulele Purkinje

Reprezintă principalul tip de celule ce intră în alcătuirea fasciculului lui His şi a ramurilor sale. Între aceste celule se interpun celule asemănătoare celor din miocardul contractil.

Celulele Purkinje sînt mai late şi mai scurte comparativ cu celulele contractile. Au o lungime cuprinsă între 20 şi 50 mμ şi o grosime de 10—30 mμ.

Miofibrilele se găsesc în cantitate mai redusă şi au un număr mai mic de miofilamente per miofibrilă, particularitate anatomică ce favorizează funcţia de conductibilitate.

Nucleul este situat central şi e înconjurat de o zonă clară în care se află majoritatea mitocondriilor. Restul de mitocondrii sînt dispersate printre miofibrile. În interiorul celulelor Purkinje s-au constatat mitocondrii simple ca cele din celulele P. Prezenţa lor poate avea o semnificaţie funcţională în formarea impulsurilor.

### 1.1.1.4. Caracteristicile funcţionale ale ţesutului nodal

Ultrastructura nodului sinoatrial este asemănătoare cu cea a nodului atrioventricular, dar cu unele diferenţe : celulele P sînt în cantitate mai redusă în nodul atrioventricular, iar cele de tranziţie sînt mai numeroase în centrul nodului sinusal, ambele tipuri de celule fiind susţinute de o reţea săracă în fibre de colagen.

Organizarea infrastructurală a nodurilor sinusal şi atrioventricular îşi găseşte corespondentul în capacitatea lor funcţională de elaborare a impulsului care se transmite pe căile internodale şi în restul miocardului contractil. Impulsul generat în celulele P ale nodului sinusal se transmite celulelor de tranziţie şi apoi celulelor Purkinje, care, prin poziţia lor în sistemul de conducere al impulsului, alcătuiesc calea de legătură cu miocardul contractil. Viteza de propagare a impulsului este diferită atît în sistemul de conducere, cît şi în musculatura contractilă ventriculară, unde se transmite din aproape în aproape.

Căile de conducere internodale ale impulsului sinusal sînt reprezentate prin fasciculele internodale anterior, mediu şi posterior care conţin în structura lor şi celule de tip Purkinje ce asigură conducerea rapidă a impulsului sinusal spre musculatura atriilor, fasciculul internodal anterior fiind cel mai reprezentativ şi mai constant.

Cunoaşterea ultrastructurii sistemului de formare şi transmitere a impulsului îngăduie o mai bună înţelegere a rolului său fiziologic. Celulele P din nodul sinusal au cea mai mare frecvenţă de elaborare a impulsului. Odată format, impulsul se transmite pe căile anatomice şi funcţionale ale sistemului de conducere la miocardul contractil.

## 1.1.2. RELAŢIILE DINTRE ULTRASTRUCTURA ŞI FUNCŢIILE MIOCARDULUI CONTRACTIL

### 1.1.2.1. Celulele miocardului contractil

Sînt celule de formă alungită, cu lungimea de 50—100 mμ şi lăţimea de 10—20 mμ. Forma lor alungită este propice funcţiei de contracţie. Neavînd, în condiţii fiziologice, o activitate electrică spon-



Scanned with OKEN Scanner

tană, declanşarea activităţii lor mecanice este urmarea impulsului generat de celulele miocardului specific.

Organizarea ultrastructurală a celulelor miocardice contractile diferă de cea a celulelor miocardului specific, prezentînd unele asemănări cu ultrastructura celulelor muşchiului striat.

1.1.2.1.1. *Membrana plasmatică* (sarcolema) este compusă din aceleaşi straturi ca şi la alte celule, dar prezintă de-a lungul ei invaginaţii spre citoplasmă, realizînd sistemul T care este în strînsă relaţie anatomică şi funcţională cu reticulul sarcoplasmic. După unii autori (James şi colab., 1966), adîncimea acestor invaginaţii se datoreşte, în parte, stării de contracţie în care au fost fixate celulele contractile.

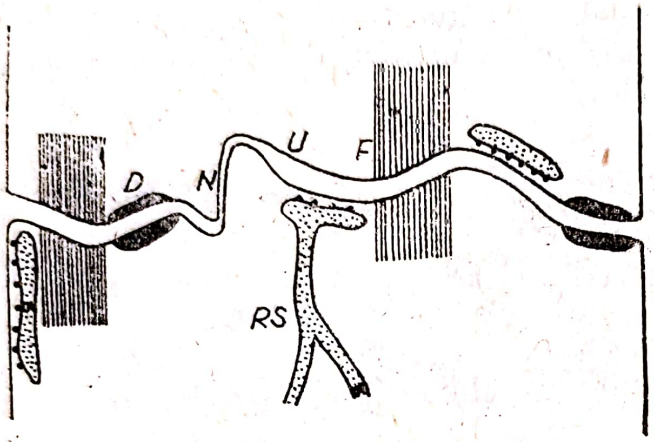



Fig. 1.1. — Ilustrarea schematică a tipurilor de contacte la nivelul discurilor intercalare. *D*, desmozom; *N*, joncţiune nexală; *U*, regiune nespecializată; *F*, regiune interfibrilară; *RS*, reticul sarcoplasmic (după Navaratnam, 1978).

1.1.2.1.2. *Discurile intercalare* reprezintă locurile în care sarcolema celulelor musculare adiacente se găseşte în apoziţie. De-a lungul discului se pot observa patru tipuri de contacte (fig. 1.1.) : joncţiuni nexale ; desmozomi ; zone interfibrilare pentru inserţia miofibrilelor şi regiuni nespecializate. În general, spaţiul discal dintre cele două membrane aflate în apoziţie este de aproximativ 20 mμ, iar la nivelul joncţiunilor nexale este redus la aproximativ 2 mμ. Unii autori cred că structurile hexagonale *mosaic-like*, observate la microscopul electronic în zonele nexale, ar reprezenta canale intercelulare miniaturale cu rol în conducerea rapidă a impulsului cardiac (McNutt şi Weinstein, 1970 ; Vassalle, 1976).

1.1.2.1.3. *Sistemul sarcotubular*, cu rol în conducerea impulsului electric şi în cuplajul electromecanic, este alcătuit din două componente majore : sistemul longitudinal (reticulul sarcoplasmic) şi sistemul T.

În miocitele ventriculare tipice s-au pus în evidenţă tubi T primari cu (lumenul mai larg) lîngă membranele Z ale benzilor I (izotrope), din care se desprind ramificaţii) tubi T secundari), unele cu direcţie longitudinală de-a lungul miofibrilelor, fără să depăşească limitele unui sarcomer, şi altele cu direcţie transversală.

Toate elementele sistemului T sînt într-o strînsă relaţie cu cisternele reticulului sarcoplasmic, cu conţinut bogat în ioni de calciu, realizînd o structură caracteristică denumită triadă. Între cisternele terminale ale reticulului sarcoplasmic şi tubii sistemului T, la nivelul joncţiunii triadice, există un spaţiu citoplasmatic de 10—12 mμ.

Reticulul sarcoplasmic este foarte bogat reprezentat în celula miocardică contractilă şi, spre deosebire de muşchiul scheletic, prezintă zone de contact cu suprafaţa sarcolemei a căror semnificaţie funcţională nu este încă clară.



Scanned with OKEN Scanner

În miocitele atriale, sistemul T este mai puțin reprezentat, iar în citoplasmă, lîngă nucleu, s-au evidențiat granule osmiofilice, cu diametrul de 300—400 mμ, aparținînd, probabil, aparatului Golgi, și implicate în stocarea catecolaminelor și a calciului.

În membranele reticulului sarcoplasmic s-au descris două proteine ce intervin în dinamica calciului : calsequestrina (Gillis, 1977) și fosfolamibanul, ultima cu rol în reglarea activității ATP-azei dependente de $Ca^{2+}$ (Laraia și Morkin, 1974).

1.1.2.1.4. *Mitocondriile* sînt foarte numeroase, reprezentînd aproximativ 32—50 % din masa totală a miocardului. Au o formă cilindrică, cu o lungime de aproximativ 3 mμ și o lățime variind între 0,1 și 0,5 mμ. Fiecare mitocondrie este delimitată de o membrană dublă. Membrana internă trimite spre interior numeroase prelungiri — criste mitocondriale — care compartimentează incomplet matricea mitocondrială. Numărul mare de mitocondrii și de criste mitocondriale este în legătură cu activitatea contractilă ritmică, continuă, a miocardului.

Între criste se observă granule dense, al căror diametru variază între 200 și 250 Å, numărul lor depinzînd de nivelul activității metabolice a țesutului. În cazul mitocondriei celulei miocardice contractile s-a evaluat suprafața membranei interne la 250 $m^2$, iar cea a membranei externe la 50 $m^2$ per gram de proteine. Permeabilitatea membranei externe este crescută, permițînd trecerea majorității substanțelor și a ionilor. Membrana internă nu îngăduie însă traversarea decît a unui număr foarte limitat de substanțe cu moleculă mică ca : apa, fosforul organic, ureea, glicerolul.

Din punct de vedere funcțional, mitocondriile sînt considerate principalul sediu al fosforilării oxidative, proces prin care sînt sintetizate moleculele de ATP pe baza energiei furnizate de metabolizarea aerobă a acizilor grași, glucozei și lactatului.

1.1.2.1.5. *Aparatul contractil* este alcătuit din proteinele contractile, organizate în unități anatomofuncționale (sarcomere), care utilizează energia rezultată din hidroliza ATP, convertind-o în energie mecanică. Sarcomerul are o lungime de 1,5—2,2 μ, în funcție de gradul de relaxare sau contracție a miofibrilei. Benzile izotrope (I) conțin numai filamente subțiri. Benzile anizotrope (A) ocupă partea centrală a sarcomerului, iar la nivelul zonei H se găsesc numai filamente groase de miozină.

*Miozina.* Fiecare filament gros cuprinde peste 200 de molecule de miozină care au structuri fibrilare cu capetele globulare. În urma unui tratament enzimatic adecvat, molecula de miozină poate fi separată în două componente : meromiozina ușoară și meromiozina grea. Prima este o proteină fibroasă alineată în același șir cu alte molecule similare pentru a forma filamentul gros. Meromiozina grea formează puntea care proemină din filamentul gros. Porțiunea fibroasă a moleculei transmite forțele generate de meromiozina grea. Aceasta poate fi fracționată într-un segment S—2 fibros și un segment S—1 globular, ultimul fiind sediul funcțional al moleculei. El conține locul de atașare a actinei și sediul enzimatic care hidrolizează ATP, eliberînd energia pentru contracție. Segmentul S—1 globular al miozinei conține două lanțuri ușoare implicate în funcția acestei molecule. Fosforilarea lanțului ușor cu greutate moleculară (GM) de 20 000 daltoni joacă un rol crucial în inițierea procesului contractil. Funcția



Scanned with OKEN Scanner

celuilalt lanţ uşor (GM = 17 000 daltoni) nu este încă clarificată (Webb şi Bohr, 1981).

*Actina* este componenta majoră a filamentului subţire. Actina fibroasă este compusă din două şiruri de molecule de actină globulară (GM = 42 000 daltoni).

În procesul contractil, actina are două funcţiuni: transmite forţa eliberată prin mişcarea punţii moleculei de miozină şi activează miozin-ATP-aza.

În muşchiul aflat în repaus, activarea miozin-ATP-azei de către actină este inhibată de sistemul reglator troponină-tropomiozină. Această inhibiţie este anulată de prezenţa în mioplasmă a ionilor de calciu într-o concentraţie adecvată.

Odată cu depolarizarea celulei, ca urmare a curentului lent de intrare a $Ca^{2+}$ şi a schimburilor $Na^{+}-Ca^{2+}$ de la nivelul sarcolemei, concentraţia sarcoplasmică a $Ca^{2+}$ creşte la $4\times10^{-8}$M, dar rămîne inferioară concentraţiei-prag necesare activării proteinelor contractile. Totuşi, ea reprezintă un stimul suficient pentru declanşarea prin *trigger mechanism* a eliberării imediate a $Ca^{2+}$ din reticulul sarcoplasmic şi, astfel, concentraţia intracelulară a $Ca^{2+}$ creşte la $10^{-5}$ M devenind posibilă legarea lui de troponină şi iniţierea procesului contractil (Fabiato şi Fabiato, 1977; Fabiato, 1982).

*Troponina* este de fapt un complex format din trei unităţi ale căror roluri sînt diferite (Gillis, 1977):

— troponina T (TNT) este unitatea care asigură legătura complexului troponinei cu tropomiozina; ambele reglează interacţiunea actină-miozină;

— troponina C (TNC) este asociată cu TNT; ea prezintă o afinitate ridicată şi specifică pentru $Ca^{2+}$ ($Kp = 0{,}4\times10^{-6}$ M); conţine două locusuri cu mare afinitate pentru $Ca^{2+}$ şi două locusuri cu afinitate scăzută pentru $Ca^{2+}$;

— troponina I (TNI) este asociată, pe de o parte, cu TNC şi, pe de altă parte, cu actina. Troponina I exercită o inhibiţie importantă asupra interacţiunii dintre actină şi miozină, în absenţa $Ca^{2+}$. În prezenţa $Ca^{2+}$, legătura TNI-actină slăbeşte, inhibiţia impusă de TNI încetează sau se reduce şi contracţia poate avea loc.

*Tropomiozina* localizată în banda I şi în membrana Z îşi schimbă poziţia faţă de centrul şanţului din filamentul de actină, prin legarea $Ca^{2+}$ de troponina C care, la rîndul ei, determină modificările în interacţiunea dintre proteinele filamentelor subţiri, reducîndu-se afinitatea dintre tropomiozină şi actină. Se permite astfel filamentului de actină să interacţioneze cu punţile miozinice şi să iniţieze activitatea musculară (contracţia). Îndepărtarea $Ca^{2+}$ din locusurile de legătură cu troponina C permite troponinei să se lege cu actina, iar tropomiozinei să revină la poziţia inhibitoare şi astfel muşchiul se relaxează. Tropomiozina se găseşte de-a lungul actinei, în şanţul dintre cele două straturi de monomeri de actină G, care formează fibra de actină (polimerul actină F).

Proteinele reglatoare determină sensibilitatea actomiozinei faţă de $Ca^{2+}$. Atunci cînd concentraţia de $Ca^{2+}$ este sub $10^{-7}$ M, activitatea ATP-azei este inhibată. Pentru o fixare de 4 Ca/TN (ceea ce se realizează atunci cînd concentraţia de $Ca^{2+}$ atinge $10^{-5}$ M), activitatea ATP-azică trebuie să fie maximă. Mecanismul acestui control este dependent



Scanned with OKEN Scanner

de nivelul troponinei, însă prezența tropomiozinei este indispensabilă pentru ca acest control să se poată desfășura în condiții optime.

### 1.1.2.2. Procesele biochimice legate de producerea și utilizarea energiei

Energia eliberată în cursul proceselor biochimice oxidative este înmagazinată sub formă de acid adenozintrifosforic (ATP), energie care, sub acțiunea ATP-azei, va fi eliberată și transferată de la mitocondrii la

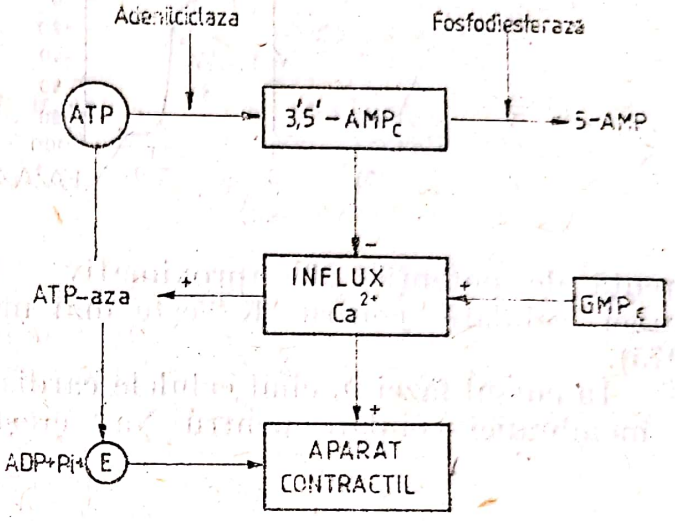



Fig. 1.2. — Schemă reprezentînd interrelațiile între ionii de $Ca^{2+}$, ATP, 3'5'-AMP ciclic și GMP ciclic în celula musculară.

aparatul contractil. Procesul are loc simultan în membrana mitocondrială și în crestele sale.

Se știe că molecula de ATP reprezintă sursa energetică care se utilizează în timpul contracției miocardice și relaxării fibrei musculare în mod ritmic și continuu.

Hidroliza ATP-ului se face prin intervenția ATP-azei specifice dependente de ionii de calciu.

Mișcările ionilor de calciu între reticulul sarcoplasmic și citozol sînt dependente de energia eliberată prin scindarea ATP și de concentrația de calciu din aceste două componente ale celulei miocardice, precum și de sinteza ATP-ului rezultat din ADP și fosfat anorganic (în cursul relaxării).

Raportul ATP/AMPc este un indice care permite aprecierea eficacității forței contractile a miocardului, dar și a fosforilării oxidative mitocondriale.

O bună funcționalitate a fibrei miocardice este dependentă și de interrelația dintre ATP și AMPc, ionii de calciu și adenilciclaza din membrana sarcolemală (fig. 1.2).

### 1.1.2.3. Potențialul de acțiune al celulelor cardiace

Modificările potențialului transmembranar al celulelor cardiace ce apar în prezența potențialului de acțiune se desfășoară în 4 faze : faza 0 : depolarizare rapidă ; faza 1 : repolarizare precoce ; faza 2 : platou ; faza 3 : repolarizare rapidă și faza 4 : diastola (fig. 1.3.).

Forma potențialului de acțiune variază în funcție de tipul de celulă. Astfel, celulele din nodurile sinoatrial și atrioventricular au o rată mult mai lentă de depolarizare decît celulele din fibrele Purkinje sau din miocardul contractil atrial și ventricular.



978627

BIBLIOTECA JUDETEANA „GH.ASACHI" IASI



Scanned with OKEN Scanner

Potențialul de repaus, din faza 4, reprezintă efectul activității celulei de menținere a unei concentrații înalte de $K^+$ intracelular. În plus, celula cardiacă, grație pompelor ionice, scoate activ $Na^+$ în exterior, astfel încît concentrația extracelulară a $Na^+$ depășește cu mult pe cea intracelulară. În această fază, între exteriorul și interiorul celulei există o di-

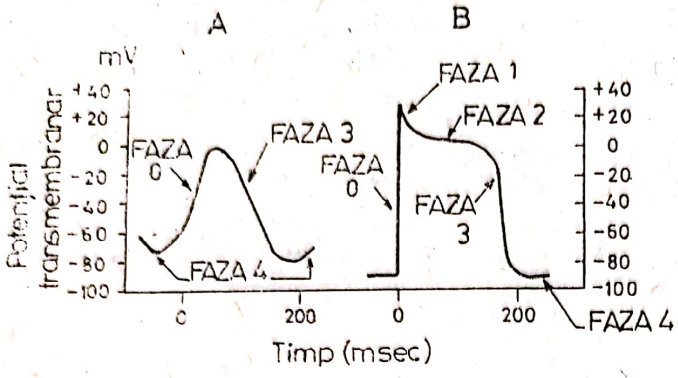
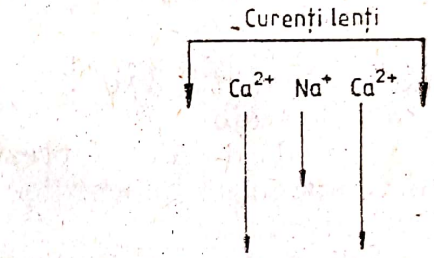



Fig. 1.3. — Potențiale de acțiune tipice înregistrate din celulele nodului sinoatrial (*A*) și miocardului ventricular (*B*) (Antman și colab., 1980).

ferență de potențial de aproximativ —90 mV, iar conductanța membranei celulare pentru $K^+$ este mai mare decît pentru $Na^+$ (Noble, 1975).

În cursul fazei 0, cînd celulele cardiace sînt depolarizate, conductanța membranei celulare pentru $Na^+$ crește repede, rezultînd un curent



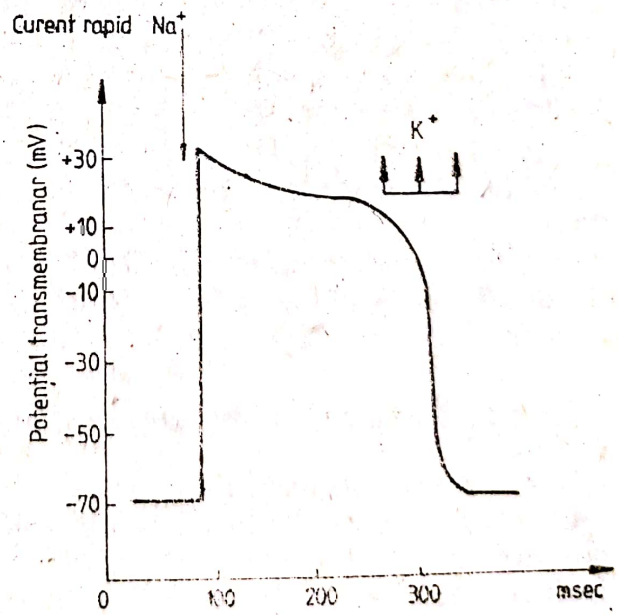




Fig. 1.4. — Schemă reprezentînd fluxurile ionice implicate în generarea potențialului de acțiune cardiac.

rapid de intrare a $Na^+$ (fig. 1.4). Acest curent este dependent de : concentrația $Na^+$ extracelular (poate fi blocat de tetrodotoxină), de concentrația crescută a $K^+$ extracelular și de agenții cu acțiune anestezică locală.



Scanned with OKEN Scanner

Curentul rapid de intrare poate fi descris în termeni de porți de activare („m") și de inactivare („h"). Cînd ionii de Na pătrund în celulă prin porțile „m" deschise, potențialul transmembranar devine mai puțin activ (interiorul față de exterior) și porțile „h" se închid.

Cînd celula a fost depolarizată de la —90 mV la aproximativ — 40 mV, apare al doilea curent de intrare, de această dată fiind vorba de curentul lent de intrare a ionilor de Ca care atinge valori maxime cînd potențialul membranei se află între —20 mV și 0 mV (faza 2, „în platou", a potențialului de acțiune). Ionul principal care traversează membrana celulară în timpul curentului lent este $Ca^{2+}$, dar cînd concentrația $Ca^{2+}$ extracelular este scăzută, $Na^{+}$ devine principalul ion transportat. Aceasta explică antagonismul $Na^{+}$—$Ca^{2+}$ asupra funcției contractile a inimii.

Canalele membranare prin care trece curentul lent ionic, numite și „canale lente", au fost estimate ca fiind de 100 de ori mai selective pentru $Ca^{2+}$ decît pentru $Na^{+}$ sau $K^{+}$, justificînd termenul de „canale de calciu" (Reuter, 1979).

Deși se afirmă despre curentul lent și cel rapid că traversează membrana celulară prin canale „lente" și, respectiv, „rapide", nu s-au identificat încă structuri anatomice distincte. Totuși, se crede că curentul lent de intrare trece prin „canale" ale membranei celulare, diferite de cele folosite de curentul rapid de intrare. Fiecare canal „lent" permite, într-o secundă, intrarea a aproximativ 30 000 $Ca^{2+}$, iar fiecare celulă are aproximativ 30 astfel de canale pe $\mu^2$ de suprafață (Nayler și Doyle, 1984). Cationii bivalenți cu raza ionică similară cu cea a $Ca^{2+}$ (de exemplu, $Ba^{2+}$ sau $Sr^{2+}$) pot trece prin canalul de calciu, în timp ce ionii a căror rază diferă semnificativ de cea a $Ca^{2+}$ (de exemplu $Co^{2+}$, $Ni^{2+}$, $La^{3+}$) pot bloca aceste canale și inhiba, astfel, trecerea $Ca^{2+}$ prin ele (Rosenberger și Triggle, 1978).

În canalul lent există două „porți" separate (fig. 1.5); una voltaj-dependentă care poate fi complet deschisă („d") sau închisă („f") și o

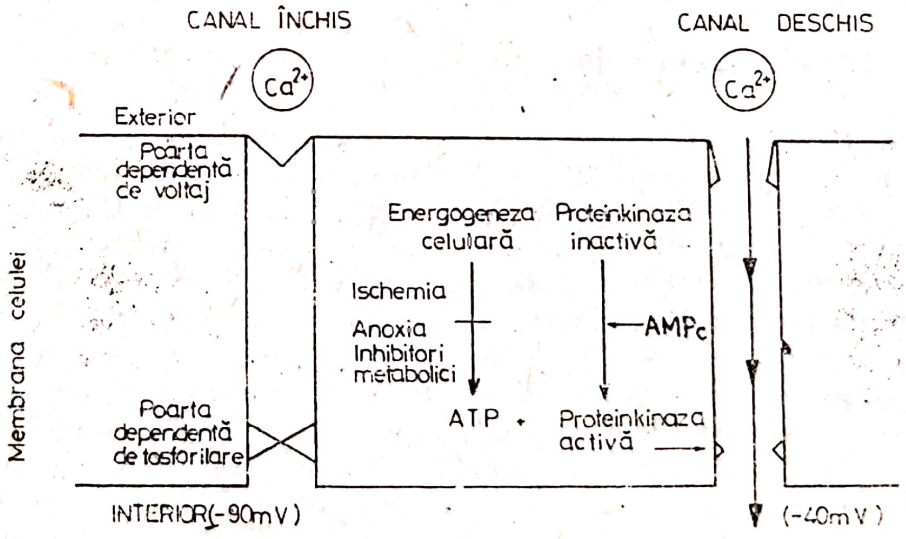



Fig. 1.5. — Modelul unui canal lent de intrare a $Ca^{2+}$ (Antman și colab., 1980).

a doua poartă („g"), puțin dependentă de voltaj, care se poate deschide mai mult sau mai puțin în funcție de modificarea sa anatomică. Această modificare poate fi realizată de compuși ca AMPc capabil să influențeze curenții ionici în timpul potențialului de acțiune cardiac.



Scanned with OKEN Scanner

Creşterea cantităţii de AMPc în membrana celulei miocardice poate apărea ca o consecinţă a stimulării adenilciclazei de către catecolamine sau a inhibării fosfodiesterazei care scindează AMPc în 5'-AMP. AMPc poate activa o proteinkinază care catalizează o reacţie de fosforilare critică la nivelul porţii interne a canalului lent (Antman, 1980).

În ultimă instanţă, magnitudinea curentului lent de intrare este determinată de numărul canalelor lente deschise şi de mărimea deschiderii lor. Canalele sînt deschise prin depolarizarea membranei celulare la un voltaj-prag (activarea porţii voltaj-dependente). Mărimea deschiderii întregului canal de $Ca^{2+}$ este determinată de disponibilitatea AMPc de a facilita fosforilarea unei proteine de pe suprafaţa internă a membranei (Sperelakis şi Schneider, 1976).

Scăderea concentraţiei de ATP în miocard suprimă curentul lent de intrare. Se crede că ATP poate creşte curentul lent de intrare prin chelarea $Ca^{2+}$ intracelular adiacent sarcolemei. Acest canal calcic este stimulat de adrenalină şi blocat de verapamil, precum şi de metale ca $Mn^{2+}$, $Co^{2+}$, $Ni^{2+}$, $La^{3+}$.

Potenţialele de acţiune ale celulelor din miocardul contractil atrial şi ventricular, sistemul specializat de conducere şi regiunile distale ale nodului atrioventricular depind atît de curentul lent, cît şi de cel rapid de intrare.

Celulele pacemaker ale nodului sinusal şi cele din regiunea proximală a nodului atrioventricular generează potenţiale de acţiune mai lente, au o rată mai redusă a vitezei de conducere şi sînt activate în mare măsură de curentul lent de intrare. Astfel de „răspunsuri lente" sînt observate şi în alte celule cardiace, dar în condiţii anormale, ca cele determinate de ischemie, hipoxie şi impact catecolaminic (Cranefield, 1975).

### 1.1.3. CELULA MUSCULARĂ NETEDĂ VASCULARĂ. PARTICULARITĂŢI STRUCTURALE ŞI FUNCŢIONALE

#### 1.1.3.1. Membrana celulară

La microscopul electronic, membrana celulară are o grosime de 7—10 mμ şi apare compusă din 3 straturi (două straturi osmiofilice groase de 2,5 mμ, separate printr-un strat dens gros de 3 mμ). Ea prezintă invaginaţii de formă veziculară, numite vezicule de suprafaţă sau *caveolae*, cu diametrul de 50—80 mμ, care comunică direct cu spaţiul extracelular (Devine şi colab., 1972). Aceste structuri veziculare măresc suprafaţa efectivă a membranei cu 25%—75%. Veziculele sînt mai numeroase pe suprafaţa membranei dinspre adventice şi pe interfeţele celulelor musculare. Se crede că veziculele sînt analoge tubilor T din celulele musculare striate şi că ar avea un rol în transferul ionic între diferitele structuri intracelulare. Deşi un astfel de transfer ionic nu a fost încă demonstrat, pe imaginile electronoptice ale muşchiului neted vascular se observă constant relaţia structurală strînsă între membranele reticulului sarcoplasmic, *caveolae* şi mitocondrii. Aceste contacte intime pot fi sediile din care este eliberat $Ca^{2+}$ în timpul potenţialului de acţiune.

*Manifestările electrice ale membranei celulare.* Cu ajutorul microelectrozilor plasaţi intracelular s-a măsurat potenţialul transmembranar de repaus al membranei, a cărui valoare este cuprinsă între — 40 mV



Scanned with OKEN Scanner

și —75 mV. Existența acestuia se datorează distribuției inegale a ionilor principali de o parte și de alta a membranei, permeabilității selective a membranei față de aceștia și transportului electrogenic al ionilor. Aceste procese influențează starea tonică și contractilă a celulei musculare netede vasculare.

La mușchiul neted vascular, excitarea membranei se însoțește fie de generarea potențialului de acțiune, fie de o depolarizare gradată care pare să nu aibă legătură cu procesul contractil.

### 1.1.3.2. Mitocondria

În celula musculară netedă vasculară, mitocondria prezintă aceeași structură ca și cea descrisă la fibra miocardului contractil. Ea vine deseori în contact cu invaginațiile veziculare ale membranei celulare, între ele fiind delimitat un spațiu de 4—5 mμ. În matricea mitocondrială s-au pus în evidență granule al căror spectru de emisie este caracteristic prezenței stronțiului, bariului și calciului.

### 1.1.3.3. Nucleotidele ciclice și controlul $Ca^{2+}$ intracelular

În celula musculară netedă vasculară, ionii de calciu sînt stocați în plasmalemă (inclusiv în cea a *caveolae*-lor), reticulul sarcoplasmic și mitocondrii. Cercetări experimentale au arătat că AMPc intervine în relaxarea mușchiului neted. El stimulează preluarea ionilor de $Ca^{2+}$ de către microzomi, mediind procesul de relaxare prin creșterea cantității de $Ca^{2+}$ reținut în aceste organite. De fapt, AMPc se unește cu subunitatea reglatoare (R) a proteinkinazei, disociind-o din combinația sa cu subunitatea catalitică (C) și, astfel, enzima este activată (fig. 1.6). În continuare, enzima catalizează reacția de transfer a gamafosfatului moleculei de ATP spre substanțele proteice sarcoplasmice care asigură transportul calciului și preluarea acestuia de către microzomi.

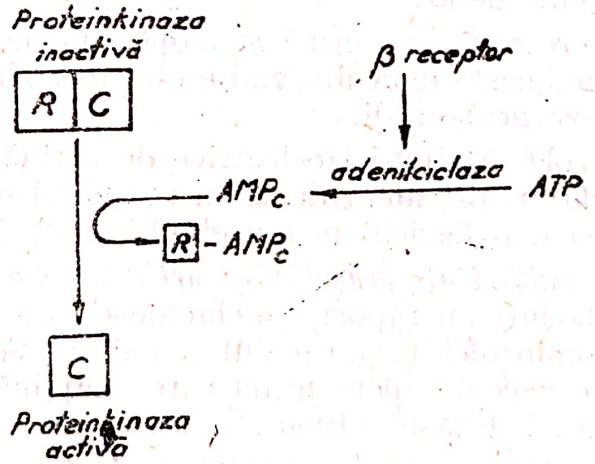



Fig. 1.6. — Activarea proteinkinazei.

În ceea ce privește GMPc, cercetări efectuate pe preparate de mușchi vascular (aortă, arteră femurală) au dovedit că acesta nu este implicat în contracția, ci în relaxarea mușchiului neted vascular (Schultz și colab., 1975). Substanțe vasodilatatoare, ca ,de exemplu, nitroprusiatul și nitroglicerina, cresc nivelul GMPc în mușchiul neted vascular cu pînă la 50 de ori, atestînd participarea acestuia în procesul de relaxare.



Scanned with OKEN Scanner

### 1.1.3.4. Aparatul contractil

Conţine elementele structurale implicate în procesul contracţiei şi relaxării celulei musculare (filamentele subţiri şi groase). La microscopul electronic s-au evidenţiat la nivelul plasmalemei zone dense, iar în sarcoplasmă se găsesc dispersaţi „corpi denşi" despre care se presupune că reprezintă locurile intracelulare de ataşare a filamentelor contractile. Aceste formaţiuni îndeplinesc funcţia membranelor Z din muşchiul striat, aceea de ancorare a filamentelor subţiri, ajutînd astfel la transmiterea tensiunii în întreaga celulă. În sarcoplasmă există de asemenea o reţea de filamente, groase de 10 mμ, formate dintr-o proteină numită skeletină (GM = 55 000 dalton), care, se pare, joacă un anumit rol în menţinerea integrităţii structurale a celulei.

În muşchiul neted, proteinele contractile principale sînt miozina, actina şi tropomiozina, iar componentele minore ale aparatului contractil includ proteinele implicate în mecanismele de reglare calciu-dependente (calmodulina şi leiotonina).

În ceea ce priveşte numărul şi aranjamentul filamentelor, între fibra musculară netedă şi cea striată există două diferenţe izbitoare :

a) raportul între numărul filamentelor subţiri şi cel al filamentelor groase este de aproximativ 15/1 în muşchiul neted, comparativ cu 2/1 în muşchiul striat ;

b) cînd celula musculară netedă este relaxată, filamentele apar aşezate paralel cu axul lung al celulei, dar cînd se scurtează, aranjamentul lor tinde să devină mai oblic, unghiul dintre axul celulei şi filamente ajungînd pînă la 40° cînd scurtarea e maximă.

Cercetările lui Cohen şi Murphy (1978) privind conţinutul în proteine contractile al muşchilor netezi arteriali, nearteriali (din esofag, trahee, intestin şi uter) şi scheletici au demonstrat că muşchiul arterial conţine semnificativ mai multă actină şi tropomiozină decît cel nearterial, în timp ce în muşchiul scheletic miozina are o concentraţie molară de 3 ori mai mare decît în muşchii netezi.

Concentraţia crescută de actină şi tropomiozină în muşchiul neted arterial explică de ce acesta dezvoltă mai multă forţă în timpul contracţiei decît muşchii netezi nearteriali.

Recent s-au izolat 3 tipuri izoelectrice de actină, dintre care forma alpha (cea mai acidă) a fost identificată în muşchiul scheletic şi miocard, iar forma gama (cea mai bazică) în muşchiul neted.

*În filamentele subţiri ale muşchiului neted nu s-a găsit troponină*, iar tropomiozina se află într-un raport stoichiometric de 1/7 cu actina.

Funcţia tropomiozinei în muşchiul neted nu este încă clarificată, dar prezenţa ei este necesară pentru activarea deplină a proteinelor contractile (Nonomura şi Ebashi, 1980).

*Activarea aparatului contractil* pare să se desfăşoare prin două mecanisme distincte : fosforilarea miozinei şi activarea miozinATP-azei.

*Teoria fosforilării miozinei.* Actualmente, ipoteza potrivit căreia fosforilarea moleculei de miozină constituie momentul-cheie în activarea aparatului contractil este cea mai acceptată.

Creşterea concentraţiei $Ca^{2+}$ intracelular la peste $5 \times 10^{-6}$ M creează condiţia ca 3—4 molecule de calciu să se unească cu *calmodulina* (proteină reglatoare cu GM = 16 500 daltoni) formînd complexul $Ca_4^{2+}$-cal-

modulină care activează miozinkinaza. Aceasta fosforilează lanțurile ușoare (cu GM = 20 000 daltoni) ale miozinei și astfel devine posibilă activarea ATP-azei ($Mg^{2+}$-dependente) a miozinei de către actină și inițierea hidrolizei ATP. Scindarea ATP continuă atîta timp cît nivelul $Ca^{2+}$ în sarcoplasmă nu scade sub $5 \times 10^{-6}$ M. Ca rezultat apare scurtarea sarcomerului sau dezvoltarea tensiunii în mușchi.

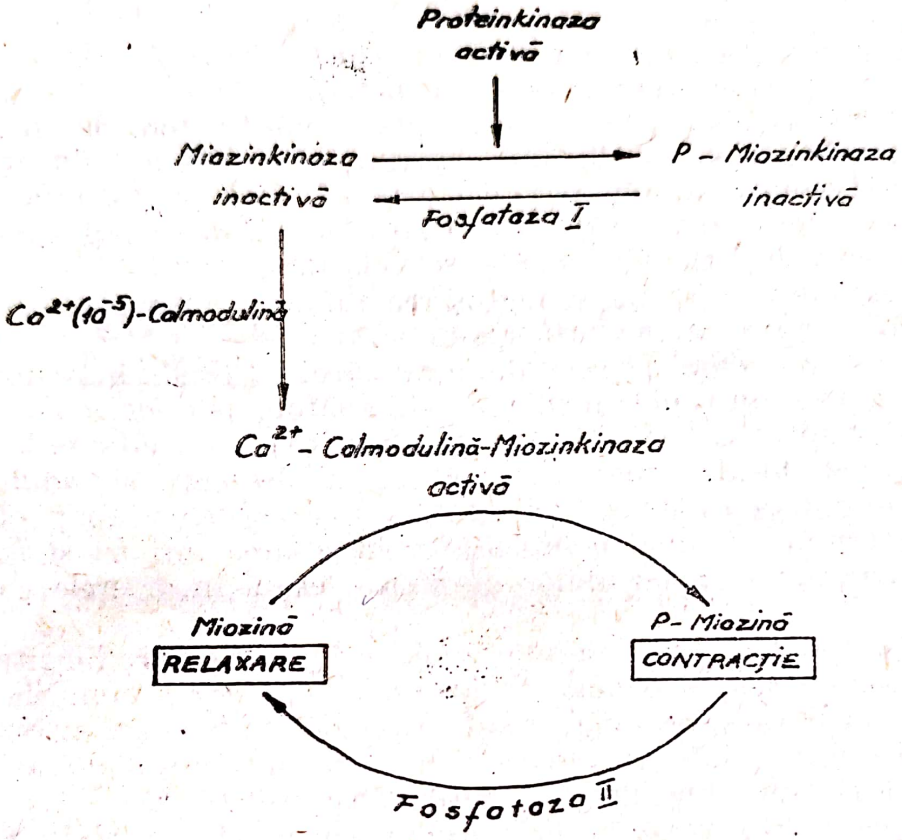



Fig. 1.7. — Interrelația miozinkinază activă/calmodulină în procesul contracție/relaxare a mușchiului neted.

Scăderea concentrației intracelulare a $Ca^{2+}$ sub $1 \times 10^{-6}$ M duce la disocierea calciului și calmodulinei din complexul format împreună cu miozinkinaza, iar aceasta din urmă devine inactivă. Totodată, altă enzimă — fosfataza II — a cărei activitate nu este $Ca^{2+}$-dependentă, defosforilează miozina determinînd relaxarea mușchiului neted (Pato și Adelstein, 1980). Figura 1.7 ilustrează interrelația dintre $Ca^{2+}$-calmodulină și miozinkinază în procesul de contracție-relaxare.

*Teoria activării miozin-ATP-azei de către sistemul leiotonină A — leiotonină C.* Ebashi și colab. (citați de Hartshorne, 1982) au descris în 1975 în mușchiul neted o componentă proteică a actomiozinei pe care au numit-o *leiotonină*, necesară activării miozin-ATP-azei în prezența calciului.

Leiotonina diferă de troponină prin afinitatea sa mai mare față de actină decît pentru tropomiozină. Recent s-a constatat că leiotonina este alcătuită din două molecule proteice : leiotonina A (cu GM = 80 000 daltoni) și leiotonina C (cu GM = 17 000 daltoni).

Leiotonina C se cuplează cu $Ca^{2+}$ și, deși este diferită de calmodulină, poate fi substituită de aceasta în procesul activării miozin-ATP-azei de către leiotonina A.



Scanned with OKEN Scanner

Actualmente se ia în considerație posibilitatea ca mușchiul neted să aibă un sistem reglator dublu, care să implice atît filamentele subțiri (prin leiotonină), cît și pe cele groase (prin calmodulină).

## 1.2. CARACTERISTICILE MORFOFUNCȚIONALE CORONARIENE

### 1.2.1 ASPECTE STRUCTURALE PARTICULARE ALE PERETELUI ARTERIAL CORONAR

Comparativ cu aspectul morfologic al unor artere de tip muscular și de dimensiuni similare din alte organe, ca urmare a influenței stresurilor hemodinamice locale, peretele arterial coronar prezintă, încă din luna a 4-a a vieții intrauterine, importante modificări adaptative structurale caracterizate astfel de Velican și Velican (1979):

— dezvoltarea rapidă și îngroșarea difuză a intimei, astfel încît la vîrsta adolescenței devine principalul strat;

— creșterea lentă, postnatală, a numărului fibrelor musculare netede orientate circular în tunica medie. Studii anatomopatologice au evidențiat capacitatea limitată a mediei arterelor coronare de a se adapta la condițiile hemodinamice locale, mai vizibilă la adolescenți și adulții tineri. Involuția de vîrstă a mediei, constatată și la cazurile cu hipertrofie ventriculară, determină în mod compensator îngroșarea intimei și favorizează apariția mai rapidă a leziunilor de ateroscleroză în arterele coronare la om;

— dezvoltarea considerabilă a coloanelor musculare longitudinale în special în segmentele proximale ale arterelor coronare și ramurile care au o direcție de la bază spre vîrful inimii. În anumite teritorii, aceste coloane musculare longitudinale pot deveni elementul contractil dominant, adaptat învingerii rezistenței crescute ce apare cu fiecare sistolă;

— organizarea structurală complexă a zonelor de bifurcație și de emergență. La aceste niveluri intima apare îngroșată ca urmare a fuzionării pernițelor intimale, iar coloanele musculare longitudinale realizează dispozitive cu aspect sfincterian a căror contracție ar putea fi cauza morții subite cardiace la subiecții cu coronare normale la necropsie (Velican și Velican, 1981).

### 1.2.2. PARTICULARITĂȚI FUNCȚIONALE ALE CIRCULAȚIEI CORONARE

În condiții bazale, fluxul sanguin coronar regional este de 60—90 ml/min/100 g miocard, dar s-a dovedit că miocardul se menține viabil chiar și atunci cînd acesta scade la 10—20 ml/min/100 g de miocard.

Funcția primordială a circulației coronare este de a asigura miocardului oxigenul necesar nevoilor metabolice.

#### 1.2.2.1. **Factorii determinanți ai consumului de oxigen miocardic**

Miocardul este un mare consumator de oxigen; în condiții de repaus folosește 25—30 ml $O_2$/min, adică aproximativ 11% din consumul total de $O_2$ al organismului, iar în cursul unui efort fizic intens consumul poate crește pînă la 150 ml $O_2$/min.



Scanned with OKEN Scanner

Capacitatea metabolică aerobă a miocardului este influențată, în principal, de 3 factori: stresul parietal, contractilitatea miocardului și frecvența cardiacă (fig. 1.8).

*Stresul parietal* (SP) este direct proporțional cu presiunea intraventriculară stîngă (P) și cu raza curburii peretelui (r) și, invers proporțional

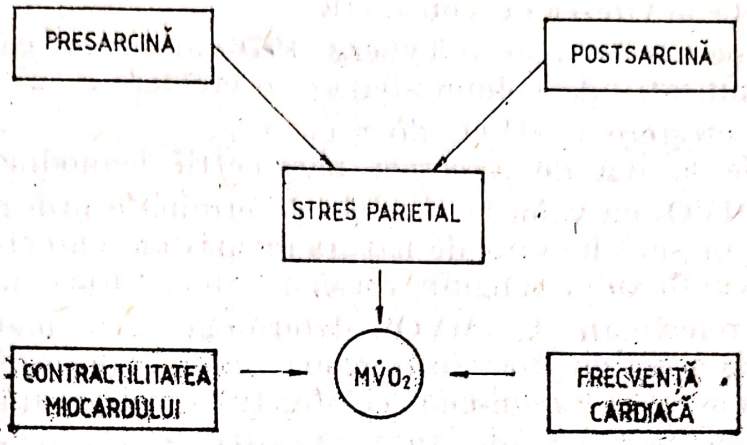



Fig. 1.8. — Determinanții majori ai consumului miocardic de oxigen.

cu grosimea peretelui ventricular stîng (h), conform ecuației: $SP = \frac{P \cdot r}{h}$.

Mai recent se calculează stresul parietal circumferențial (SPC) folosind ecuația:

$$SPC = \frac{P \cdot b}{h}\left(1 - \frac{b^2}{2a} \cdot \frac{h}{ab} \cdot \frac{h^2}{8a^2}\right),$$

în care a = semiaxa mare a ventriculului stîng și b = semiaxa mică a ventriculului stîng.

Miocardul consumă oxigen pentru furnizarea energiei necesare activității electrice (generarea potențialului electric transmembranar) și mecanice (generarea tensiunii în fibre și scurtarea fibrelor miocardice).

Raportul dintre cantitatea de energie necesară dezvoltării tensiunii intramiocardice și cea folosită pentru scurtarea fibrelor nu are o valoare constantă, ci variază în funcție de starea inotropă și cronotropă a inimii.

În condiții fiziologice, cea mai mare cantitate de energie este cheltuită pentru generarea tensiunii intramiocardice, în special în timpul fazei contracției izovolumice ventriculare și mai puțin în cursul desfășurării ejecției. Din aceste motive, tensiunea dezvoltată în fibrele miocardice (stresul parietal) constituie determinantul major cu ponderea cea mai importantă privind consumul de oxigen al miocardului.

Uneori, pentru estimarea stresului parietal miocardic, s-a folosit valoarea presiunii sanguine sistolice, deoarece creșteri ale presiunii sistolice sînt însoțite de creșteri similare ale stresului parietal. Totuși, modificări fie ale razei curburii sau ale grosimii peretelui pot influența valoarea stresului parietal independent de modificările presiunii sîngelui.

*Contractilitatea*, al doilea determinant major al consumului de oxigen al miocardului ($MVO_2$), este dificil de evaluat prin metode directe la om. Unele cercetări (Sonnenblick și colab., 1965; Jorgensen și colab., 1973) au demonstrat că stimularea simpatică, administrarea de catecolamine



Scanned with OKEN Scanner

sau calciu au crescut substanţial $M\dot{V}O_2$, ca urmare a creşterii vitezei de contracţie a miocardului.

*Frecvenţa cardiacă* este ea însăşi însoţită de efecte asupra inotropismului. Încă nu este evident dacă efectul frecvenţei asupra $M\dot{V}O_2$ se datorează numai creşterii numărului de contracţii pe minut sau/şi creşterii concomitente a vitezei de contracţie.

Relativ recent, Parmley şi Tyberg (1976) au arătat că $M\dot{V}O_2$ nu este influenţat semnificativ de volumul-bătaie, o creştere a acestuia cu 50% determinînd o creştere a $M\dot{V}O_2$ doar cu 4%.

Încercările la om de a corela parametrii hemodinamici specifici care oglindesc $M\dot{V}O_2$ cu valorile acestuia determinate prin metode directe au fost în mare măsură limitate de natura invazivă a tehnicilor folosite pentru cuantificarea fluxului sanguin coronar. Sînt, totuşi, demne de menţionat datele referitoare la $M\dot{V}O_2$, determinat prin metode directe la om în cursul probelor de efort fizic submaximal, raportate de colectivele de lucru din Minnesota (Jorgensen şi colab., 1973; Kitamura şi colab., 1972) şi Göteborg (Holmberg şi colab., 1971). Aceştia au găsit o creştere a $M\dot{V}O_2$ cu 300—400% şi a diferenţei arteriovenoase în $O_2$ cu 10—15 % peste valorile de reper din repaus, precum şi o corelaţie bună ($r=0{,}87-0{,}89$) între fluxul sanguin coronar şi valoarea dublului-produs.

### 1.2.2.2. Presiunea de perfuzie şi rezistenţa vasculară coronară

Rata extracţiei $O_2$ în miocard depinde de fluxul sanguin coronar şi de diferenţa arteriovenoasă a oxigenului. În mod normal, miocardul extrage, la prima trecere, aproximativ 65—85 % din oxigenul conţinut în sîngele arterial coronar. Unul din mecanismele prin care miocardul încearcă să se adapteze la solicitările metabolice intense este creşterea extracţiei $O_2$, dar acesta este limitat şi, în consecinţă, mecanismul adaptativ principal şi, totodată, eficient rămîne modificarea fluxului sanguin coronar.

Pentru a înţelege mai bine factorii care reglează fluxul sanguin coronar reamintim, mai jos, relaţia dintre fluxul coronar ($\dot{Q}$), presiunea de perfuzie (P) şi rezistenţa vasculară coronară (R).

Conform conceptului tradiţional, relaţia între flux, presiune şi rezistenţă la nivelul patului vascular coronar a fost exprimată prin formula lui Ohm, $\dot{Q} = \Delta P/R$, în care $\Delta P$ = presiunea de perfuzie. În figura 1.9

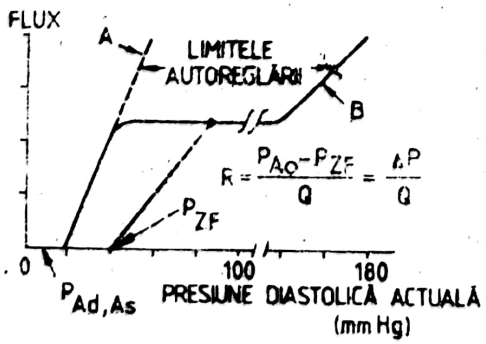



Fig. 1.9. — Relaţiile flux—presiune în patul vascular coronar. *R*, rezistenţa; $\Delta P$, presiunea de perfuzie; *Q*, fluxul sanguin coronar; $P_{Ao}$, presiunea aortică; $P_{Ad,As}$, presiunile din atriul drept şi stîng (după Klocke şi Ellis, 1980).

linia neagră continuă exprimă relaţia între flux şi presiune. Limitele de presiune între care fluxul sanguin rămîne relativ constant se întind între graniţa vasodilataţiei maxime (la stînga) şi cea a vasoconstricţiei maxime



Scanned with OKEN Scanner

(la dreapta) şi constituie *limitele autoreglării*. Punctul negru reprezintă un moment funcţional situat între aceste limite. Cel mai adesea, $\Delta P$ a fost considerată ca fiind diferenţa dintre valoarea presiunii din aortă ($P_{Ao}$) şi cea din atriul drept ($P_{Ad}$). Unii cercetători au folosit valoarea presiunii medii aortice calculate pentru un întreg ciclu cardiac, în timp ce alţii au preferat valorile medii diastolice ale $P_{Ao}$ datorită preponderenţei fluxului coronar în diastolă.

În cursul ultimilor ani, atenţia a fost concentrată din ce în ce mai mult asupra diferenţei dintre presiunea aortică diastolică şi presiunea diastolică ventriculară, deoarece presiunea tisulară (miocardică) locală poate limita fluxul sanguin coronar chiar în timpul diastolei (Hoffman, 1978). Cercetări anterioare asupra autoreglării fluxului coronar (Mosher şi colab., 1964) au sugerat că presiunea minimă necesară oricărui flux în timpul vasodilataţiei coronare maxime este mai mare decît valoarea separată a presiunii din atriul stîng sau drept. Date recente, reprezentate schematic în figura 1.9, arată că atunci cînd relaţiile presiune-flux instantanee sînt cuantificate pe durata unei diastole, fluxul pare să fie funcţie lineară a presiunii din aortă. Linia care exprimă relaţia presiune-flux oglindeşte direct rezistenţa vasculară coronară; abscisa (axa presiunii) este intersectată de o linie întreruptă, punctul de intersecţie reprezentînd presiunea de perfuzie minimă necesară oricărui flux coronar diastolic. Această valoare minimă a presiunii de perfuzie, numită presiune de flux zero ($P_{ZF}$), este de aproximativ 40 mm Hg. Experienţele efectuate pe cîini cu toracele deschis au confirmat că valoarea $P_{ZF}$ este de 3—5 ori mai mare decît cea a presiunii medii din atriul drept sau cel stîng (Ellis şi Klocke, 1979). $P_{ZF}$ poate fi modificată de diferite intervenţii fiziologice şi farmacologice şi joacă, mai degrabă, un rol dinamic decît static în reglarea fluxului coronar. În ultimii ani, mecanismele de bază care controlează $P_{ZF}$ suscită un interes deosebit.

1.2.2.2.1. *Componentele funcţionale ale rezistenţei vasculare coronare.* Rezistenţa vasculară coronară poate fi considerată ca sumă a trei componente funcţionale (Klocke şi Ellis, 1980):

a) *rezistenţa vîscoasă bazală* reprezintă rezistenţa minimă posibilă a sistemului şi corespunde rezistenţei din timpul diastolei, cînd patul vascular coronar este complet dilatat. Această componentă funcţională este relativ constantă, perioade lungi de timp;

b) *rezistenţa „autoreglabilă"* se referă la numărul şi calibrul vaselor deschise din sectorul microcirculaţiei coronare. O importanţă deosebită au tonusul muşchiului neted arteriolar şi densitatea capilarelor.

Rezistenţa capabilă de autoreglare este, în mod obişnuit, de 4—5 ori mai mare decît rezistenţa vîscoasă bazală şi se poate modifica pe parcursul a cîtorva cicluri cardiace ca răspuns adaptativ la necesităţile metabolice variabile ale miocardului. Tradiţional este considerat mecanismul primar prin care fluxul coronar se adaptează, intervenind eficient la diferitele solicitări metabolice miocardice. Limitele autoreglării rezistenţei coronare depind de modificările tonusului arteriolelor şi/sau a sfincterelor precapilare. Capacitatea vaselor din sectorul microcirculaţiei coronare de a se dilata ca răspuns la nevoile metabolice crescute ale miocardului este adesea definită ca „rezervă coronariană". Aceasta permite creşterea de 4—5 ori a fluxului sanguin coronar fără modificarea presiunii aortice diastolice.



Scanned with OKEN Scanner

În ateroscleroza coronariană poate apărea o rezistență crescută la flux, dar în condiții de repaus este necesar ca lumenul vasului să se micșoreze cu cel puțin 2/3 pentru a cauza o scădere semnificativă a presiunii de perfuzie. În condiții care solicită un flux coronar crescut, ca de exemplu, în timpul efortului fizic, cînd ramurile mari ale arterelor coronare sînt stenozate moderat datorită leziunii aterosclerotice, o importanță deosebită o au căile vasculare coronare colaterale cu diametrul de 100—500 mμ care devin funcționale.

c) *rezistența compresivă* este rezultatul acțiunii exercitate de forțele locale presionale miocardice asupra vaselor din miocard. Rezistența compresivă variază în cursul fiecărui ciclu cardiac și, îndeosebi, în timpul sistolei cînd, adăugîndu-se rezistenței bazale vîscoase și rezistenței autoreglabile, scade viteza fluxului sanguin coronar la aproximativ 1/3 din valoarea sa diastolică.

Toate cele trei componente funcționale ale rezistenței vasculare coronare menționate mai sus se pot modifica temporal, spațial și/sau transmural. Cu toate că rezistența vîscoasă bazală este constantă perioade de timp mai lungi, unele cercetări au semnalat un gradient de vascularizație favorabil straturilor subendocardice ale peretelui miocardic (Wüsten și colab., 1977; Archie, 1978). În timpul sistolei există un gradient presional important între straturile care compun peretele miocardic. Astfel, presiunea sub endocard este aproape egală cu presiunea intraventriculară, valoarea ei diminuînd progresiv spre stratul subepicardic (Hoffman și Buckberg, 1976). Ca urmare, în timpul sistolei există în stratul subendocardic al miocardului un flux sanguin relativ mai mic decît sub epicard. Totuși, luînd în considerație valorile medii ale perfuziei pe întreaga durată a ciclului cardiac, raportul flux subendocardic / flux subepicardic se menține 1/1 ca urmare a dilatației preferențiale a vaselor subendocardice.

1.2.2.2.2. *Controlul rezistenței autoreglabile.* Factorii care reglează tonusul musculaturii netede din peretele arterial coronar sînt: neuroumorali, metabolici și miogenici.

*Influențele neuroumorale* asupra mușchiului neted vascular coronar se exercită fie direct prin inervația vegetativă, fie prin intermediul substanțelor circulante cu proprietăți vasoactive.

Studii experimentale pe inimi cu circulația coronară intactă și pe segmente arteriale coronare izolate au stabilit că inervația adrenergică își exercită efectele printr-un mecanism dublu, constrictor și dilatator, primul fiind predominant (Ellis și Klocke, 1979). Mecanismul alfaadrenergic crește tonusul mușchiului neted din peretele arterial coronar, limitînd dilatarea patului coronar în timpul stresului (Shepherd, 1978).

La om, deși influențele coronaroconstrictoare alfadrenergice sînt mai puțin marcate, s-a constatat că există în condiții bazale un tonus coronaro constrictor măsurabil (Orlick și colab., 1978) ce ar 0utea fi implicat în apariția crizei anginoase la bolnavii coronaropați. Spasmul arterial coronar, generator din punct de vedere fiziopatologic al anginei variante (Prinzmetal), poate fi favorizat de unele anomalii de inervație simpatică a inimii și, astfel, poate deveni factorul cauzal al infarctului miocardic la unii bolnavi de cardiopatie ischemică.

*Factorii metabolici* joacă rolul cel mai important în controlul rezistenței autoreglabile. Dintre aceștia, o atenție deosebită se acordă adeno-



Scanned with OKEN Scanner

zinei, nucleozid compus din riboză și o bază purinică (adenina). Adenozina rezultă din 5′-AMP care, sub acțiunea 5′-nucleotidazei localizate în membrana celulei miocardice, pierde din moleculă gruparea fosfat. În cursul hipoxiei miocardice crește progresiv concentrația 5′-AMP, care sub acțiunea 5′-nucleotidazei este transformat în adenozină. Concentrația acesteia în spațiul interstițial crește determinînd vasodilatație printr-un mecanism încă neelucidat și, consecutiv, creșterea fluxului sanguin coronar. Ulterior, adenozina este convertită în inozină și hipoxantină în globulele roșii și în endoteliul vascular, sau se reîntoarce în celula miocardică unde e dezaminată (rezultînd inozină) sau refosforilată sintetizînd 5′-AMP. O anumită parte este preluată de fluxul sanguin coronar.

S-a demonstrat existența unor concentrații crescute ($>10^{-9}$ M) de adenozină în țesutul miocardic ischemic (Olsson, 1970) și în sîngele venos al sinusului coronar la pacienții cu cardiopatie ischemică în timpul crizei de angor pectoris (Fox și colab., 1974).

Prostaglandinele constituie o altă categorie de substanțe cu rol în reglarea metabolică a fluxului sanguin coronar. După ocluzia coronară experimentală s-a semnalat o creștere a eliberării regionale de prostaglandine (Berger și colab., 1976).

În reglarea metabolică a tonusului arterial coronar mai sînt implicați presiunile parțiale ale oxigenului și dioxidului de carbon din țesutul miocardic, acidul lactic, potasiul, fosfatul și pH-ul local. Numeroase cercetări experimentale au evidențiat creșterea $pCO_2$ intramiocardic în regiunile ischemizate (Case și Greenberg, 1976, Case și colab., 1978).

*Ipoteza controlului miogenic* a perfuziei coronare propusă de Bayliss în 1902, conform căreia vasele sanguine posedă calitatea intrinsecă de a răspunde la modificările presiunii transmurale, rămîne încă în actualitate. În acest sens, distensia vasului produsă de creșterea presiunii de perfuzie stimulează contracția mușchiului neted vascular și invers. Importanța factorilor miogenici *in vivo* a fost deja demonstrată în cazul apariției hiperemiei active după ocluzia tranzitorie a arterei coronare (Olsson, 1975). Se pare că acești factori sînt implicați și în controlul $P_{ZF}$.

### 1.2.2.3. Rezerva coronariană și variațiile transmurale ale perfuziei miocardice

1.2.2.3.1. *Rezerva coronariană totală.* Așa cum s-a menționat anterior, fluxul coronar poate crește de cîteva ori fără vreo modificare a presiunii aortice diastolice. „Rezerva" coronariană se referă, de fapt, la „rezerva" de coronarodilatație, adică la abilitatea patului vascular coronar de a-și diminua rezistența de cîteva ori. În timp ce modificările rezistenței vasculare coronare reprezintă principalul mecanism implicat în existența rezervei coronariene, modificările $P_{ZF}$ au un rol bine determinat în relația dintre flux și presiunea diastolică. Bellamy (1978) a semnalat la cîine scăderea substanțială a $P_{ZF}$ după ocluzia totală a trunchiului arterelor coronare sau după vasodilatația maximă a coronarelor prin agenți farmacologici.

Ellis și Klocke (1979) au observat că $P_{ZF}$ variază chiar în cursul modificărilor minore ale fluxului și presiunii coronare. Diminuarea $P_{ZF}$ poate fi compensatoare pentru efectele produse de stenoza arterei coronare. Uneori aceasta reprezintă o modificare adaptativă prin care este menținută



Scanned with OKEN Scanner

la valori cvasinormale presiunea de perfuzie fără schimbarea valorii rezistenței coronare.

În timpul fazei timpurii a hiperemiei reactive, după ocluzia totală a trunchiului arterelor coronare, Canty și Klocke (1979) au observat că $P_{ZF}$ și rezistența vasculară coronară se modifică în sens opus sugerînd că sînt controlate de mecanisme independente.

1.2.2.3.2. *Presiunea miocardică transmurală.* Deoarece efectele mecanice ale contracției ventriculare se opun perfuziei coronare în timpul sistolei într-un grad mai mare în straturile subendocardice decît în cele subepicardice ale inimii, straturile subendocardice trebuie să primească în diastolă un procent proporțional mai mare de sînge. Nevoile de $O_2$ ale miocardului sînt cel puțin la fel de mari în straturile subendocardice ca și în cele subpericardice, ca și extracția locală a $O_2$. Fluxul sanguin diastolic subendocardic este mai mare decît cel subepicardic, iar unele cercetări menționează existența unui număr mai mare de capilare deschise sub endocard în cursul perfuziei normale (Myers și Honig, 1964; Weiss și Winbury, 1974). Lucrări recente au demonstrat că rezistența minimă posibilă (în timpul coronarodilatației maxime) este mai mică subendocardic decît subepicardic (Wüsten și colab., 1977; Archie, 1978; Rouleau și colab., 1979), adică rezerva totală de vasodilatație este mai mare subendocardic. În ceea ce privește $P_{ZF}$, cercetările lui Rouleau și colab. (1979) au stabilit că aceasta joacă un rol important în reglarea fluxului sanguin transmural, existînd în mod normal o valoare mai mare a $P_{ZF}$ în straturile subendocardice decît în cele subepicardice. Acest gradient crește prin augmentarea presarcinii (Klocke și Ellis, 1980).

Ischemia devine mai timpuriu evidentă și este mai accentuată subendocardic decît subepicardic. Deși perfuzia locală depinde de interrelația complexă dintre rezistența locală și presiunea de perfuzie, rezerva coronariană se epuizează mai devreme în straturile subendocardice ale inimii, în cele mai multe situații (Guyton și colab., 1977). Din momentul în care rezerva de coronarodilatație a fost complet utilizată, fluxul sanguin coronar devine — la orice presiune aortică diastolică — dependent de rezistența locală. Ischemia subendocardică reflectă un dezechilibru între nevoile locale de $O_2$ și aport, în pofida utilizării complete a mecanismelor rezervei coronariene.

Încă din 1968, Griggs și Nakamura au încercat să aprecieze acest dezechilibru cu ajutorul unor indici hemodinamici. În acest sens, Hoffman (1978) definește avantajele și limitele raportului între DPTI (*Diastolic Pressure-Time Index*) și SPTI (*Systolic Pressure-Time Index*).

După acest autor, DPTI este considerat că ar reflecta aportul local de $O_2$, în timp ce SPTI ar oglindi necesarul de $O_2$. Cînd raportul DPTI/SPTI scade sub 0,4, se consideră că rezerva coronariană este epuizată.

Cercetări experimentale cu microsfere radioactive au reliefat acuratețea măsurătorilor fluxului coronar cu această metodă și, totodată, limitele și precauțiile în interpretarea valorilor raportului sus-menționat.



Scanned with OKEN Scanner

ANTMAN E. M., STONE P. H., MULLER J. E., BRAUNWALD E., *Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part I : Basic and clinical electrophysiologic effects*, Ann. Int. Med., 1980, **93**, 875.

ARCHIE J. P. Jr., *Minimum left ventricular coronary vascular resistance in dogs*, J. Surg. Res., 1978, **25**, 21.

BAYLISS W. M., *On the local reactions of the arterial wall to changes in internal pressure*, J.Physiol., 1902, **28**, 220.

BELLAMY R. E., *Diastolic coronary artery pressure-flow relations in the dogs*, Circulation Res., 1978, **43**, 92.

BERGER H. J., ZARET B. L., SPEROFF L., COHEN L. S., WOLFSON S., *Regional cardiac prostaglandin release during myocardial ischemia in anesthetized dogs*, Circulation Res., 1976, **38**, 566.

CANTY J. M., KLOCKE F. J., *Beat-to-beat changes in driving pressure and vascular resistance during reactive hyperemia*, Circulation, 1979, **60** (II), 101.

CASE R. B., GREENBERG H., *The response of canine coronary vascular resistance to local alterations in coronary arterial $P_{CO_2}$*, Circulation Res., 1976, **39**, 558.

COHEN D. M., MURPHY R. A., *Differences in cellular contractile protein contents among porcine smooth muscles : Evidence for variation in the contractile system*, J. Gen. Physiol., 1978, **72**, 369.

CRANEFIELD P. F., *Conduction of the cardiac impulse*, Futura, N. Y., 1975.

DEVINE C. E., SOMLYO A. V., SOMLYO A. P., *Sarcoplasmic reticulum and excitation — contraction coupling in mammalian smooth muscle*, J. Cell. Biol., 1972, **52**, 690.

ELLIS A. K., KLOCKE F. J., *Coronary flow autoregulation with and without changes in coronary vascular resistance*, Circulation, 1979, **60** (II), 259.

FABIATO A., FABIATO F., *Calcium release from the sarcoplasmic reticulum*, Circulation Res., 1977, **40**, 119.

FABIATO A., *Calcium release in skinned cardiac cells : variations with species, tissues, and development*, Fed. Proc., 1982, **41**, 2238.

FOX A. C., REED G. E., GLASSMAN E., KALTMAN A. J., SILK B. B., *Release of adenosine from human hearts during angina induced by rapid atrial pacing*, J. Clin. Invest., 1974, **53**, 1447.

GILLIS J. M., *Le couplage excitation-contraction dans la fibre musculaire squelettique et cardiac*, J. Physiol. (Paris), 1977, **73**, 863.

GRIGGS D. M. Jr., NAKAMURA Y., *Effect of coronary constriction on myocardial distribution of iodoantipyrine ($^{131}I$)*, Amer. J. Physiol., 1968, **215**, 1082.

GUYTON R. A., McCLENATHAN J. H., MICHAELIS L. L., *Evolution of regional ischemia distal to a proximal coronary stenosis : self-propagation of ischemia*, Amer. J. Cardiol., 1977, **40**, 381.

HARTSHORNE D. J., *Phosphorylation of myosin and the regulation of smooth-muscle actomyosine*, In : *Cell and Muscle Motility*, vol. 2 (Eds R. M. Dowben and J. W. Shay), Academic Press, N. Y., 1982.

HOFFMAN J. I. E., BUCKBERG G. D., *Transmural variations in myocardial perfusion*, Progr. Cardiol., 1976, **5**, 37.

HOFFMAN J. I. E., *Determinants and prediction of transmural myocardial perfusion*, Circulation, 1978, **58**, 381.

HOLMBERG S., SERZYSKO W., VARNAUSKAS E., *Coronary circulation during heavy exercise in control subjects and patients with coronary heart disease*, Acta Med. Scand., 1971, **190**, 465.



Scanned with OKEN Scanner

SONNENBLICK E. H., ROSS J., COVELL J. W., KAISER G. A., BRAUNWALD E., *Velocity of contraction as a determinant of myocardial oxygen consumption*, Amer. J. Physiol., 1965, **209**, 919.

SPERELAKIS N., SCHNEIDER J. A., *A metabolic control mechanism for calcium ion influx that may protect the ventricular myocardial cell*, Amer. J. Cardiol., 1976, **37**, 1079.

VASSALLE M., *Cardiac automaticity*, in : Mario Vassalle (ed.), *Cardiac Physiology for the Clinician*, Academic Press, New York, 1979.

VELICAN C., VELICAN D., *Some particular aspects of the microarchitecture of human coronary arteries*, Atherosclerosis, 1979, **33**, 191.

VELICAN C., VELICAN D., *The hyperplastic muscle columns which encroach upon the branch mouths of the coronary arteries and their relation to coronary heart disease*, Atherosclerosis, 1981, **39**, 497.

WEBB R. C., BOHR D. F., *Regulation of vascular tone, molecular mechanisms*, Prog. Cardiovasc. Dis., 1981, **24**, 213.

WEISS H. R., WINBURY M. M., *Nitroglycerin and chromonar on small-vessel blood content of the ventricular walls*, Amer. J. Physiol., 1974, **226**, 838.

WÜSTEN B., BUSS D. D., DEIST H., SCHAPER W., *Dilatory capacity of the coronary circulation and its correlation to the arterial vasculature in the canine left ventricle*, Basic Res. Cardiol., 1977, **72**, 636.



Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 2

# ISCHEMIA MIOCARDICĂ

Ischemia miocardică semnifică o oxigenare celulară deficitară, ca urmare a diminuării sau sistării perfuziei cu sînge arterial coronar.

## 2.1. MODIFICĂRI ULTRASTRUCTURALE INDUSE DE ISCHEMIA MIOCARDICĂ

Severitatea alterărilor morfologice miocardice depinde de gradul și durata reducerii sau suprimării fluxului sanguin coronar. Elementele infrastructurale celulare manifestă o rezistență individuală diferită față de condițiile determinate de ischemie. Cercetări experimentale efectuate pe cîini și pe pisici cu ocluzie permanentă a arterei coronare au arătat că cele mai precoce alterări, consemnate la 5 min după ocluzie, constau în apariția edemului intracelular și scăderea conținutului de glicogen (fig. 2.1). La 15 min, nucleii devin excentrici, iar cromatina apare la periferia nucleului sub formă de agregate ; modificările mitocondriale observate în această fază pot fi reversibile dacă se restabilește perfuzia normală. La 30 min, s-au observat dilatări ale reticulului sarcoplasmic și dezorganizări ale unor sarcomere (Baltă și colab., 1982). La 45 min după ocluzia coronară, rezervele de glicogen dispar complet, edemul intracelular se accentuează și determină balonizarea mitocondriilor, reticulului sarcoplasmic și complexului Golgi. În mitocondrii apar granule amorfe, cu conținut probabil lipidic, ce constituie unul dintre criteriile precoce de alterare morfologică ireversibilă (Nohara, 1983). După 3—4 ore se constată depozite de calciu intramitocondriale, apar rupturi și exvaginații ale sarcolemei, miofilamentele de actină și miozină apar separate între ele de edemul intracelular (fig. 2.2), îngroșate și aglomerate, iar celulele endoteliale capilare fragmentate (fig. 2.3). Spre zona de necroză ischemică care se constituie se remarcă un bogat infiltrat leucocitar și, ulterior, inițierea procesului de fibroză.

Cercetări experimentale efectuate pe cîini cu ischemie miocardică permanentă, menținuți în viață și sacrificați după 2, 4, 6, 8 și respectiv 10 zile, au atestat instalarea progresivă a leziunilor de infarct (Laky și colab., 1979, 1981 ; Baltă și colab., 1982). Astfel, după 2 zile, s-au evidențiat leziuni mitocondriale severe (vacuolizări, corpi denși, rupturi de membrane), dispariția incluziunilor de glicogen, dilatări ale sistemului sarcotubular, edem intracelular cu disocieri și dezintegrări ale miofilamentelor (fig. 2.4). În interstiții s-au observat capilare dilatate, cu endoteliul tumefiat și cu vacuolizări, infiltrate cu polimorfonucleare neutrofile (fig. 2.5) . În interiorul zonei ischemice, mai ales subepicardic, ca și în



Scanned with OKEN Scanner

vecinătatea zonei de infarct, au apărut variate modificări distrofice, persistente și în cea de-a 10-a zi. Din a 6-a zi, tabloul morfologic apare dominat de abundența țesutului de granulație cu numeroase macrofage, limfocite active, fibroblaști cu fibrilogeneză colagenă care substituie zonele de citoliză. Din ziua a 8-a și mai ales din a 10-a apar teritorii compacte cicatriceale cu fibre colagene și fibroblaști în vecinătatea unor celule miocardice cu leziuni infrastructurale reversibile. La 30 de zile se constată creșterea densității capilarelor în miocardul ischemic (fig. 2.6). La câini sacrificați după 90 de zile de la ligatura arterei circumflexe stîngi, modificările constatate oglindesc evoluția leziunilor spre ireversibilitate și extinderea procesului de fibroză (Laky și colab. 1980).

În condițiile noastre experimentale (Baltă și colab., 1985), realizate prin expunere la stresul luminos continuu timp de 6—8 luni, s-a mai evidențiat și o solicitare morfofuncțională a sistemelor de membrană vasculară, ilustrate prin veziculele de pinocitoză și edemul perivascular (fig. 2.7 și 2.8) și celular reflectat de balonizări ale sarcolemei, dilatări parcelare ușoare ale reticulului sarcoplasmic, edem intracelular la unele niveluri (fig. 2.9—2.10).

În imaginile electronmicroscopice ale fragmentelor miocardocoronariene recoltate la câinii supuși experimentului, se pune problema naturii materialului amorf granular, electronoopac, acesta fiind probabil reprezentat de agregate proteice plasmatice și de natură trombocitară.

Este hazardant însă de a face o legătură certă între aceste din urmă constatări și scăderea apreciabilă a trombocitelor la animalele supuse stresului luminos.

## 2.2. EFECTE ALE ISCHEMIEI ACUTE ASUPRA MICROCIRCULAȚIEI CORONARE

Primele observații publicate de Yamakawa și Niimi (1983), care au urmărit *intra vitam*, cu ajutorul unui biomicroscop cu cinecameră, comportarea fluxului sanguin și a elementelor figurate în microcirculația coronariană la pisică, au consemnat în capilarele coronare, după ligatura trunchiului arterial aferent, o încetinire a fluxului sanguin cu valori ale hematocritului cuprinse între 60 și 80% sugerînd o extravazare a plasmei din lumenul capilar; viteza de deplasare a hematiilor a scăzut în arteriole, capilare și venule, iar după cîteva minute și-au făcut apariția în microcirculație leucocitele, unele capilare fiind practic obstruate de acestea. Autorii nu semnalează modificări ale geometriei capilarelor induse de ischemia acută.

## 2.3. ENERGOGENEZA ȘI UTILIZAREA SUBSTRATULUI ÎN MIOCARD

### 2.3.1. ACTIVITATEA METABOLICĂ MIOCARDICĂ ÎN CONDIȚII FIZIOLOGICE

Sursa esențială și imediată de energie pentru procesele ce asigură activitatea normală electromecanică a miocardului o constituie acidul adenozintrifosforic (ATP). În timpul contracției, ATP se descompune



Scanned with OKEN Scanner

rapid în acid adenozindifosforic (ADP) și fosfat anorganic (Pi), cu eliberare de energie (E) :

$$ATP \rightarrow ADP + Pi + E.$$

Deoarece rezervele de ATP ale celulei miocardului contractil sînt foarte reduse, aproape instantaneu sînt declanșate și reacțiile de sinteză a ATP. Primul carburant de rezervă folosit în acest scop este fosfocreatina (PC), compus labil prin a cărui degradare se sintetizează ATP din ADP :

$$PC + ADP \rightarrow ATP + \text{creatină}.$$

În inima normală, scăderea concentrației intracelulare a PC este proporțională cu travaliul efectuat. Descompunerea fosfocreatinei, ca și a ATP, nu necesită prezența oxigenului. Dar posibilitățile de sinteză a ATP din PC și ADP sînt foarte limitate și insuficiente pentru a satisface nevoia energetică permanentă a miocardului. În consecință, menținerea unei concentrații intracelulare crescute și relativ constante a ATP se realizează pe baza energiei obținute din metabolizarea acizilor grași liberi și glucozei.

În condiții fiziologice, *à jeun*, metabolizarea acizilor grași liberi (fig. 2.11) furnizează 60—90% din energia necesară miocardului, în timp ce prin metabolizarea glucozei se produce aproximativ 15%, iar prin cea a lactatului aproximativ 5% din această energie. Postprandial, metabolizarea aerobă a glucozei nu oferă mai mult de 50% din energia solicitată de miocardul contractil (fig. 2.12) (Oliver, 1978).

În sîngele arterial coronar lipidele se găsesc, în principal, sub formă de trigliceride și lipoproteine cu densitate mică. Hidroliza componentei lipidice a lipoproteinelor are loc în plasmă sub acțiunea lipoproteinlipazelor, eliberîndu-se acizi grași liberi. Aceștia sînt legați imediat de fracțiunea albuminică a plasmei, iar cînd cantitatea de acizi grași liberi depășește capacitatea de legare cu locusurile de pe moleculele albuminei, ei difuzează în celule, proces ce implică probabil un schimb foarte rapid cu acizii grași esterificați din moleculele fosfolipidelor membranei sarcolemale. În celule pătrund numai acizii grași liberi (fig. 2.11). Ajunși în citosol, ei sînt tioesterificați cu CoA formînd acil-CoA. Acest compus intermediar este folosit parțial în citosol pentru sinteza trigliceridelor, iar o parte trece în mitocondrii. Trigliceridele stocate intracelular reprezintă o sursă permanentă de acizi grași. Echilibrul între hidroliza trigliceridelor, pe de o parte, și sinteza lor, pe de altă parte, condiționează cantitatea de acizi grași disponibilă pentru metabolizare (energogeneză). Transportul acizilor grași sub formă de acil-CoA din citosol în mitocondrie presupune combinarea cu carnitina, rezultînd acilcarnitina și CoA. Această etapă esențială necesită prezența în membranele mitocondriei a unei enzime, acilcarnitintransferaza, carnitina avînd rolul de „transportor". Ajuns în matricea mitocondrială, acidul gras se recombină cu CoA formînd acil-CoA care, în procesul betaoxidării dă naștere acetilcoenzimei A ce intră în ciclul acizilor tricarboxilici, radicalul acetil fiind oxidat pînă la $CO_2$ și apă, cu eliberare de energie.

Avantajul folosirii preferențiale a acizilor grași ca substrat generator de energie rezidă în faptul că, prin metabolizarea unei singure molecule cu 18 atomi de C (de exemplu acidul stearic), se obține o cantitate de energie



Scanned with OKEN Scanner

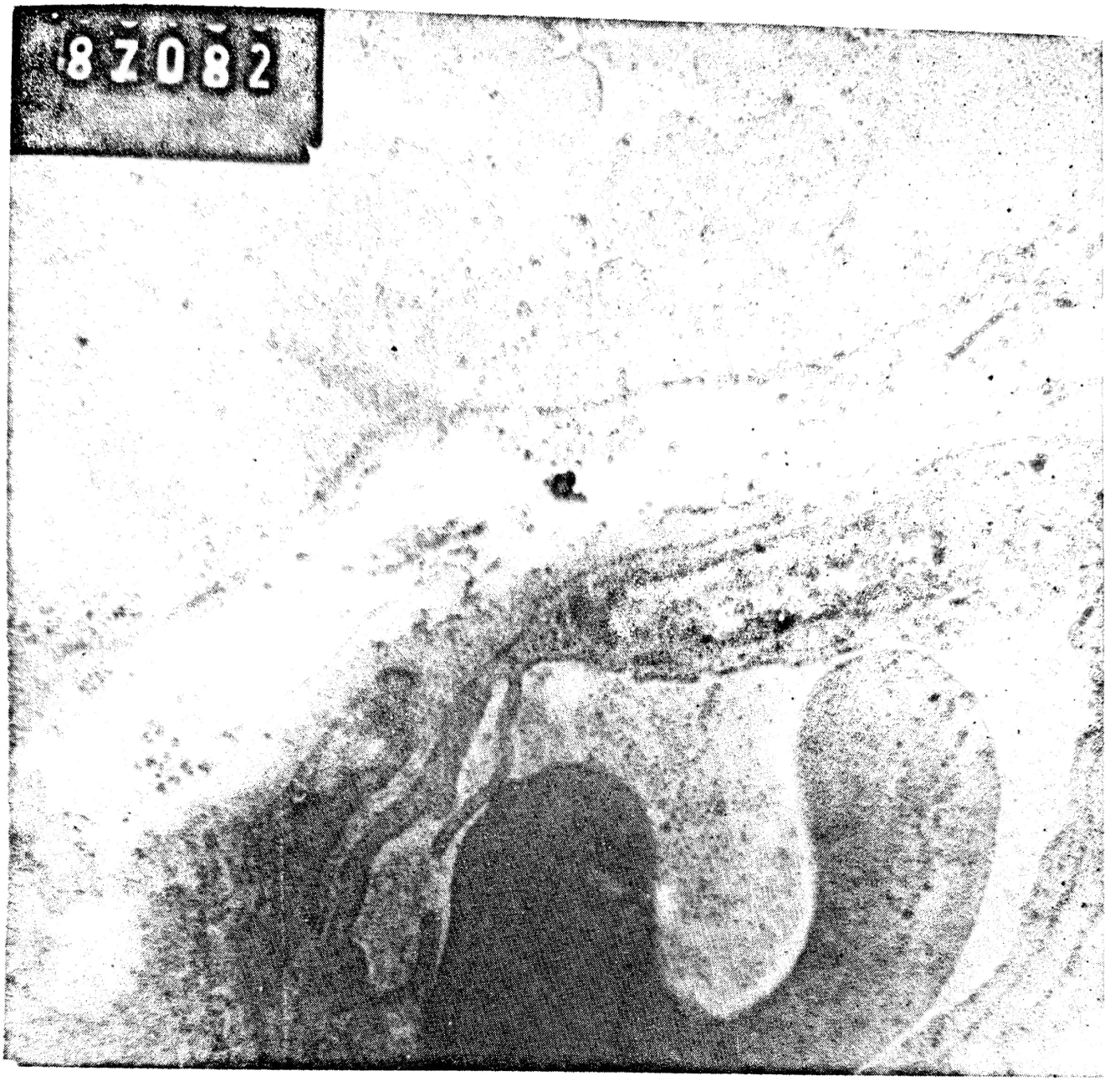


Fig. 2.1. — Miocard de cîine (9500 ×). Capilar cu edem perivascular ; la nivelul fibrelor miocardice, ede intermiofibrilar disociind mitocondriile şi granulele de glicogen. În lumenul capilarului, se obser hematie şi componente plasmatice care aderă de intimă.

Scanned with OKEN Scanner

87082

Fig. 2.1. — Miocard de cîine (9500 ×). Capilar cu edem perivascular ; la nivelul fibrelor miocardice, edem intermiofibrilar disociind mitocondriile şi granulele de glicogen. În lumenul capilarului, se observă o hematie şi componente plasmatice care aderă de intimă.

Scanned with OKEN Scanner

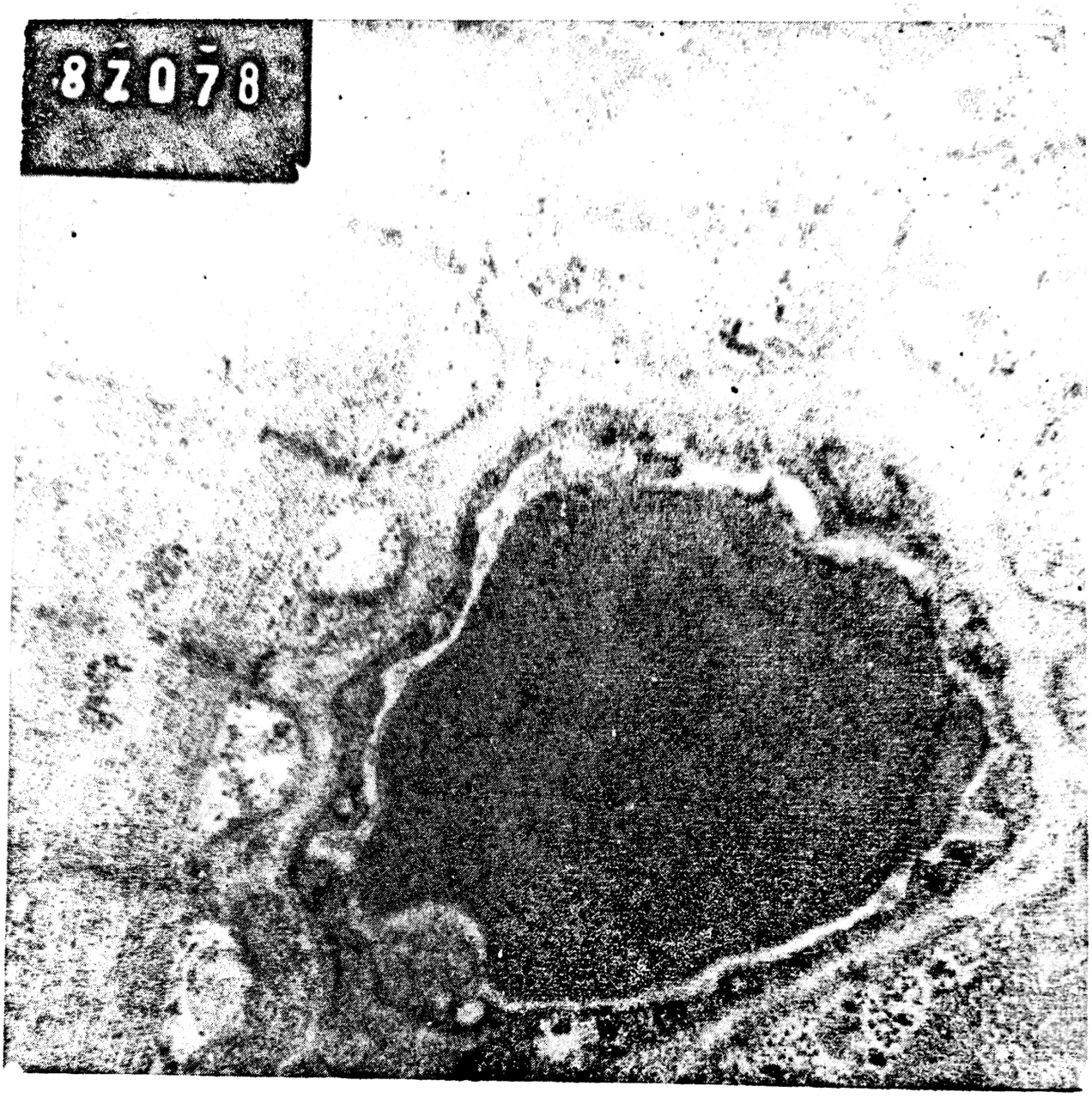



**Fig. 2.2.** — Miocard de cîine (9500×). Capilar cu edem perivascular. Fibrele miocardice învecinate prezintă balonizări subsarcolemale şi edem intermiofibrilar.

Scanned with OKEN Scanner

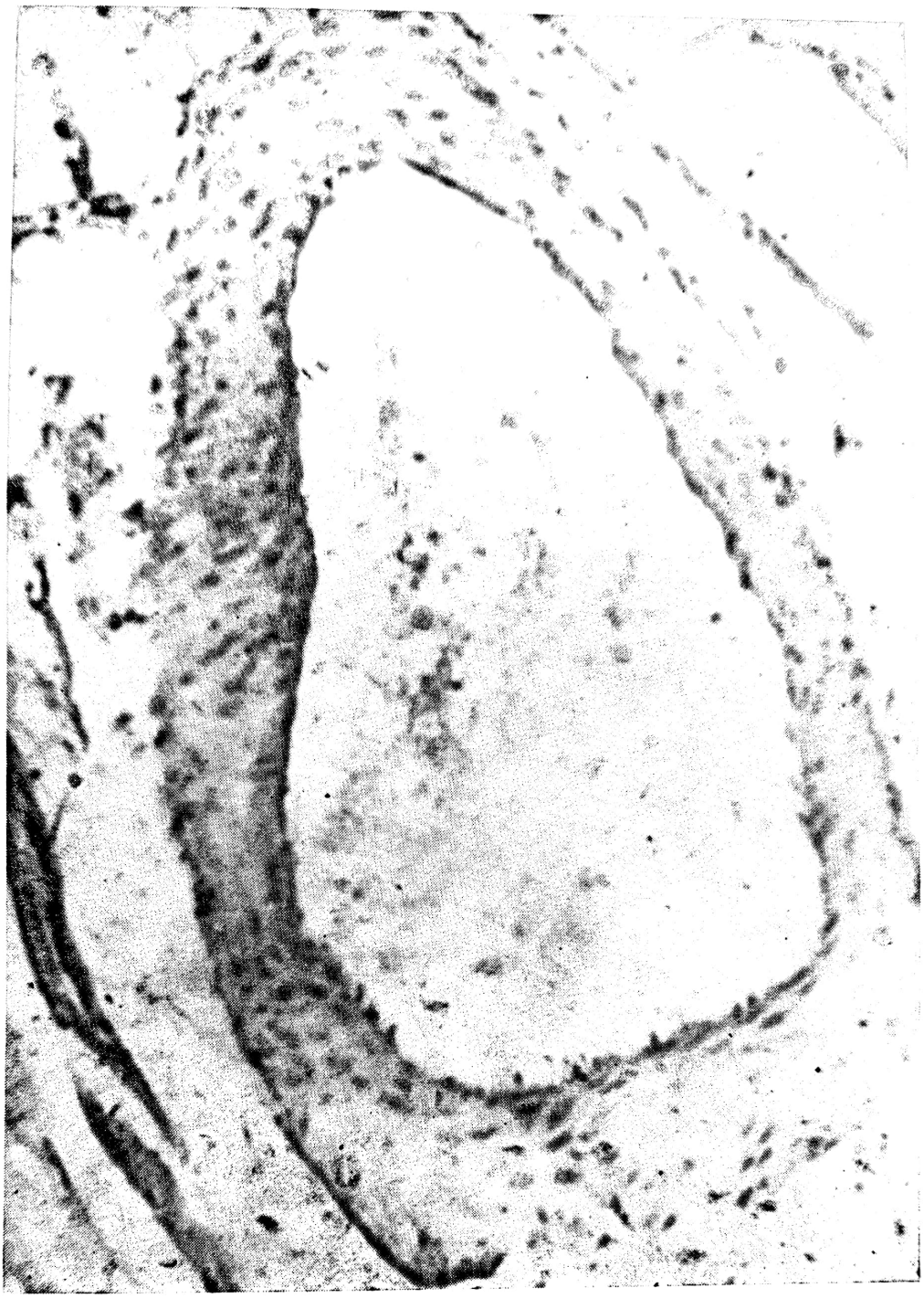


Fig. 2.3. — **Arteră coronară de cîine** (9500 ×). Se constată endoteliul îngroşat, cu zone de discontinuitate.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 2.4. — Miocard de cîine (9500×). Se observă leziuni severe mitocondriale cu zone de dezintegrare a fibrelor miocardice.

Scanned with OKEN Scanner

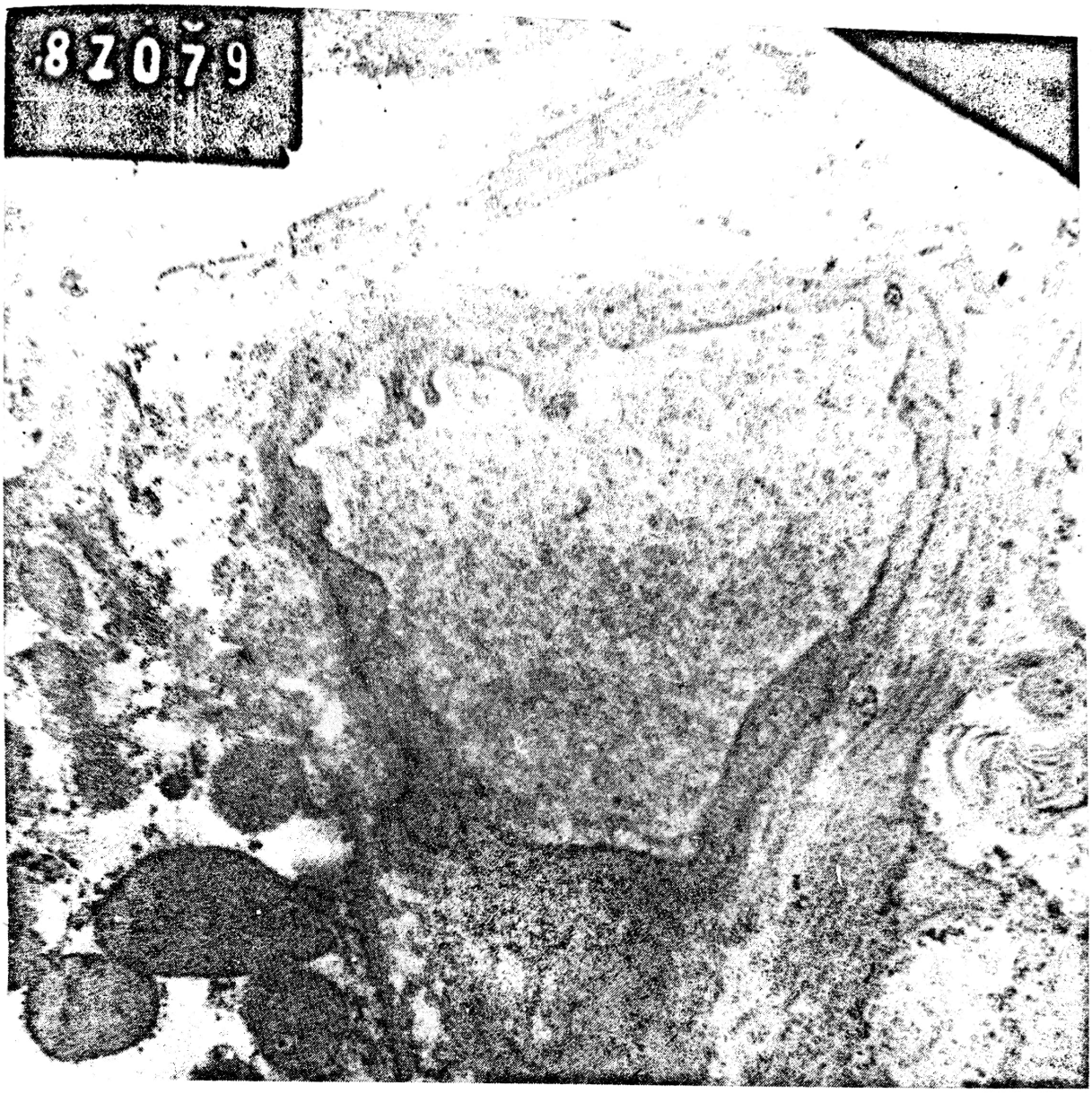


Fig. 2.5. — Miocard de cîine (9500 ×). Edem pericapilar cu disocierea structurilor miocardice, îndeosebi mitocondriale. Endoteliul capilar tumefiat ; în interiorul capilarului structuri granulare plasmatice în contact cu intima.

Scanned with OKEN Scanner

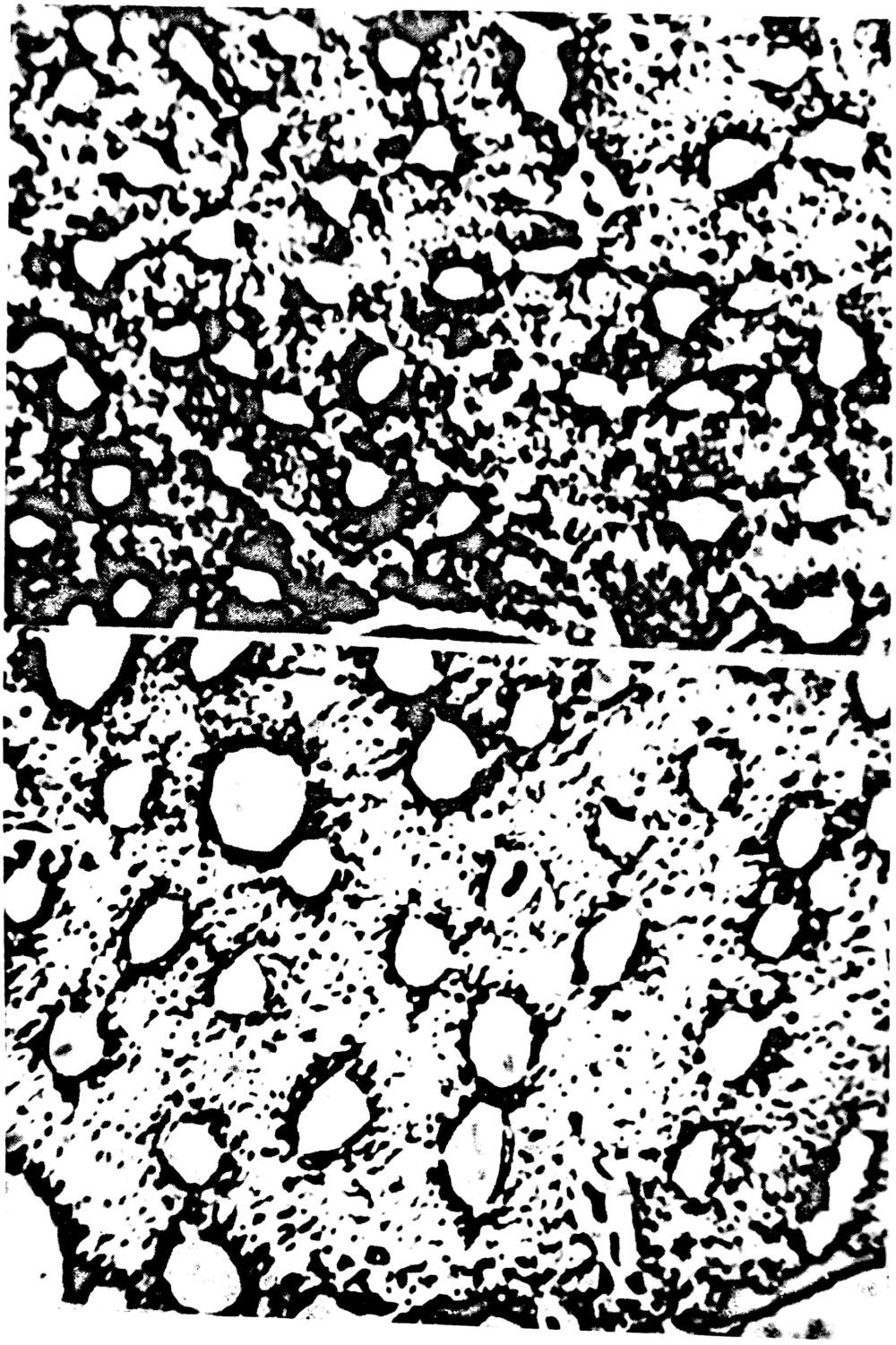


Fig. 2.6. — Miocard de cîine (9500×). Se observă creșterea densității capilarelor în miocardul ischemic (*A*) față de miocardul normal perfuzat (*B*).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 2.7. — Capilar subepicardic (4000×). Detalii de capilar subepicardic ce prezintă zone de edem perivascular relativ accentuat, disociind pe alocuri unele structuri ale sarcolemelor învecinate, frecvente vezicule de pinocitoză în peretele vascular (membrana bazală). Balonizări ale sarcolemei în unele zone, dilatări ale reticulului sarcolemic. În lumenul vascular, hematii, material amorf granular cu densităţi electronoopace diferite şi perete în contact cu peretele intern al vasului.

Scanned with OKEN Scanner

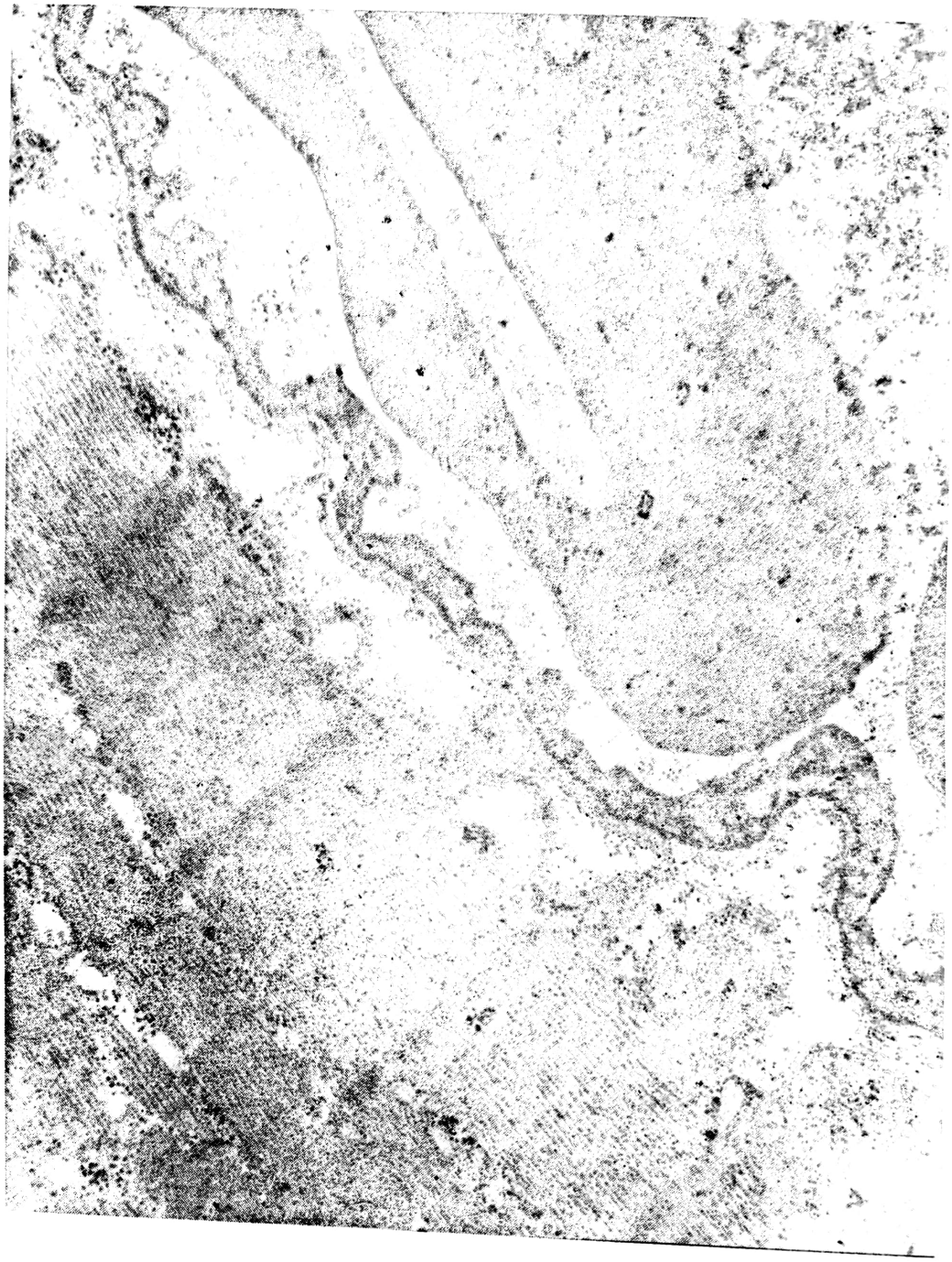


**Fig. 2.8.** — Capilar subepicardic și miocard învecinat (8000×). Se constată numeroase vezicule de pinocitoză în interiorul membranei bazale, iar în lumen un material fin granular electronoopac și hematii; edem perivascular. La nivelul sarcolemei învecinate, se observă balonizare, cu edem subiacent. În rest, aspect evasinormal al structurilor sarcomerelor.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 2.9. — Capilar subepicardic cu relativ accentuat edem perivascular disociind fibrele de colagen. În lumenul vascular, se constată material granular şi electronodens de tip trombocitar în contact cu peretele vascular. În miocardul învecinat, minime modificări sub formă de uşoare dilatări ale unor porţiuni ale reticulului sarcoplasmatic, discret edem intermiofibrilar în unele zone, activare uşoară a unui lizozom.

Scanned with OKEN Scanner

**Fig. 2.10. — Miocard subepicardic (4000×). Edem uşor şi inegal pericapilar şi intrasarcoplasmic (la unele niveluri). La nivelul membranei bazale capilare, se observă vezicule de pinocitoză, material fin granular, hematii.**

Scanned with OKEN Scanner

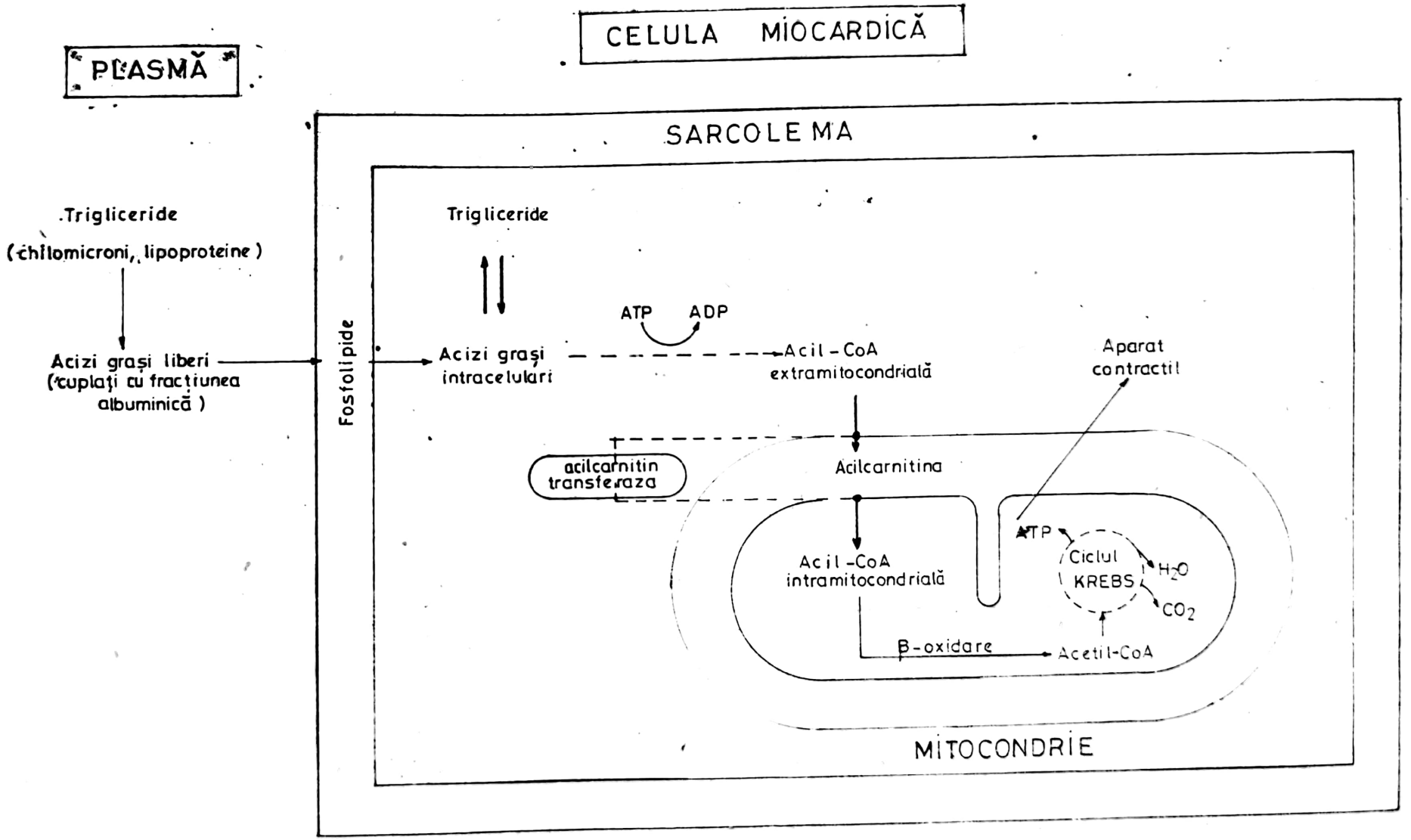



Fig. 2.11. — Metabolizarea acizilor grași în celula miocardică.



Scanned with OKEN Scanner

ce servește la sinteza a 147 molecule de ATP (Lamb, 1978), în timp ce prin metabolizarea completă a unei molecule de glucoză se sintetizează 38 molecule de ATP, din care 2 molecule de ATP rezultă din glicoliza anaerobă, iar 36 molecule de ATP din fosforilarea oxidativă a radicalului

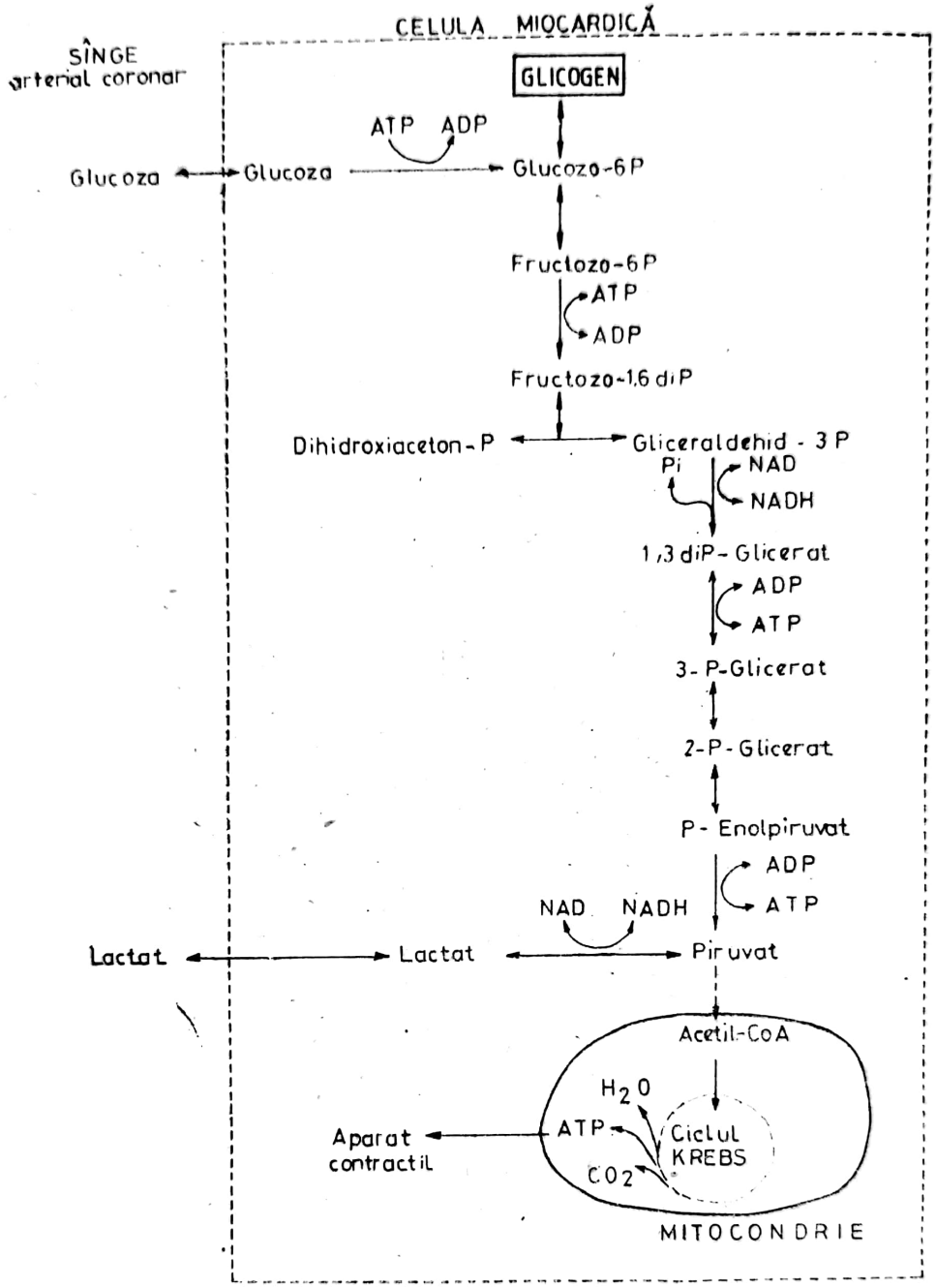



Fig. 2.12. — Metabolizarea glucozei în celula miocardică.

acetil. După Gevers (1977), produșii normali ai glicolizei aerobe (A) și anaerobe (B) sînt :

A. glucoză + $2NAD^+$ + $2ADP^{3-}$ + $2Pi^{2-}$ → 2piruvat$^-$ + $2NADH + 2H^+ + 2ATP^{4-}$

piruvat → acetil CoA → $CO_2 + H_2O$

$NADH_2$ → transfer mitocondrial → $ATP + H_2O$.



Scanned with OKEN Scanner

B. glucoză $+ 2ADP^{3-} + 2Pi^{2-} \rightarrow 2$ lactat$^- + 2ATP^{4-}$

$2ATP^{4-} \rightarrow 2ADP^{3-} + 2Pi^{2-} + 2H^+$.

Transportul transmembranar al glucozei din plasmă în celula miocardică se realizează pe baza gradientului de concentrație. În membrana sarcolemală, glucoza este cuplată cu un „transportor", iar în momentul intrării în celulă este fosforilată, rezultînd glucozo-6-fosfat, reacția fiind catalizată de hexokinază. Activitatea hexokinazei este ATP-dependentă (se pierde 1 moleculă ATP per 1 moleculă glucoză) și influențată de mai mulți factori reglatori, dintre care cel mai important este chiar glucozo-6-fosfatul care, în concentrație mare, inhibă hexokinaza. Intracelular, glucozo-6-fosfatul poate fi stocat sub formă de glicogen sau poate fi metabolizat (fig. 2.8) pe căile obișnuite (ciclul Embden—Meyerhof și ciclul Krebs) sau oxidat via șuntul hexozofosfat (fig. 2.12).

În condiții normale, oxidarea preferențială a acizilor grași inhibă procesul de prelucrare a glucozei din plasmă și limitează glicoliza aerobă prin inhibarea piruvatdehidrogenazei.

Un alt substrat folosit de celula miocardică este lactatul. Aproximativ 20% din lactatul sîngelui arterial este extras și metabolizat în mitocondrii. Aceeași rată de extracție persistă și în cazul tahicardiei produse prin electrostimulare atrială (Most și colab., 1972).

### 2.3.2. PARTICULARITĂȚILE METABOLICE ALE MIOCARDULUI ISCHEMIC

În miocardul ischemic, substratul a cărui lipsă este resimțită cel mai prompt este oxigenul. În primele minute după întreruperea fluxului sanguin coronar, $PO_2$ miocardic scade substanțial, înregistrînd valori semnificativ mai mici, în special în centrul zonei de necroză ischemică unde se constată, totodată, o creștere importantă a $PCO_2$, factor important în apariția și menținerea acidozei intracelulare (Stewart și colab., 1978). La periferia zonei de ischemie, Freud și Laarse (1977) au constatat în miocard persistența unei respirații celulare reziduale, $PO_2$ avînd valori superioare nivelului critic. Consecutiv întreruperii fluxului sanguin coronar, s-a pus în evidență scăderea rapidă a conținutului celular în ATP și fosfocreatină.

#### 2.3.2.1. Metabolismul acizilor grași

Scăderea oxigenării miocardului inhibă betaoxidarea. Dacă ischemia persistă, este inhibată activitatea acilcarnitintransferazei necesare transportului acilcoenzimei A din citosol în mitocondrii. În consecință, crește concentrația acilcoenzimei A în citosol, iar conținutul de acetil-CoA în mitocondrii diminuează. Acumularea în citosol a acil-CoA și glicerolului favorizează sinteza crescută a trigliceridelor astfel încît decelarea histochimică a depozitelor citosomale de trigliceride constituie un marker al efectelor episoadelor repetate de ischemie asupra miocardului (Braunwald și Sobel, 1980). Totodată, esterii acilcoenzimei A acumulați împiedică esterificarea acizilor grași liberi preluați din plasmă și inhibă activitatea adeninnucleotidtranslocazei, enzimă localizată în membrana internă a mitocondriilor și necesară transportului ATP din mitocondrii în citosol.



Scanned with OKEN Scanner

Aceasta este unul din factorii care explică scăderea conţinutului de ATP în miocardul ischemic. În plus, acumularea acizilor graşi neesterificaţi în citosol pare să exercite un efect litic asupra membranelor.

### 2.3.2.2. Metabolismul glucidic

Imediat după instalarea hipoxiei ischemice, este accelerat transportul transmembranar al glucozei, rezultînd o creştere a cantităţii de substrat glucidic disponibil pentru glicoliza anaerobă. Concomitent, în citosol este stimulată fosforilarea glucozei, iar glicogenoliza este accelerată ca urmare a transformării fosforilazei din forma *b* (inactivă) în forma *a* (activă).

Stimularea activităţii enzimelor care participă la reacţiile glicolizei anaerobe constituie o reacţie adaptativă metabolică imediată ce asigură sinteza ATP la un nivel care să permită menţinerea viabilităţii inimii. Totuşi, cantitatea de ATP furnizată de glicoliza anaerobă nu satisface nevoile energetice ale miocardului şi prezintă dezavantajul acumulării de lactat, în condiţiile în care eliminarea cataboliţilor celulari este precară din cauza perfuziei scăzute. Acumularea ulterioară a lactatului ionic inhibă glicoliza la nivelul etapelor catalizate de fosfofructokinază şi gliceraldehid-3-fosfatdehidrogenază. Fosfofructokinaza catalizează transformarea fructozo-6-fosfat în fructozo-1,6-difosfat, reacţie endergonică ce foloseşte energia rezultată din hidroliza unei molecule ATP. Prin inhibarea fosfofructozokinazei, se acumulează fructozo-6-fosfat şi îndeosebi glucozo-6-fosfat care, la rîndul său, inhibă activitatea hexokinazei, rezultînd o diminuare a fosforilării glucozei.

Inhibarea gliceraldehid-3-fosfatdehidrogenazei reduce rata transformării 3-fosfogliceraldehidei în 1,3-difosfoglicerat. Acest efect al lactatului ionic este independent de scăderea pH-ului (Williamson şi colab., 1976). În plus, Bricknell şi Opie (1978) menţionează şi alte efecte nocive ale acestui ion asupra celulei miocardice izolate : alterarea structurii membranelor mitocondriale, scurtarea duratei potenţialului de acţiune, creşterea eliberării de enzime din celulă.

De asemenea, Case (1972) a constatat o corelaţie foarte bună ($r=0,97$) între creşterea concentraţiei lactatului în miocardul ischemic şi rata efluxului de $K^+$ din celule în sîngele venos coronar.

Scăderea pH-ului intracelular din cauza acumulării echivalenţilor reducători şi a protonilor are acţiune inhibitoare nu numai asupra glicolizei anaerobe, ci şi asupra fosforilării oxidative, fapt ce explică scăderea rapidă a rezervelor celulare de compuşi fosfatmacroergici, contribuind la evoluţia mai rapidă spre ireversibilitate a alterărilor miocardice produse de ischemie.

### 2.3.2.3. Metabolismul protidic

Ischemia afectează atît procesul de sinteză, cît şi cel de degradare a proteinelor în miocard. Cercetări experimentale au arătat, de exemplu, că utilizarea alaninei în sinteza proteinelor scade. Aceasta este transformată în piruvat (prin transaminare) care, datorită oxigenării neadecvate, generează lactat, sporind astfel producţia de lactat în miocardul ischemic. Pe de altă parte, activarea procesului de proteoliză în miocardul ischemic sub acţiunea enzimelor lizozomale, proces implicat în apariţia leziunilor ireversibile, se dezvoltă mai tardiv, la cîteva ore după ocluzia arterei coronare.



Scanned with OKEN Scanner

## 2.3.3. PERTURBĂRI ALE ACTIVITĂŢII ENZIMATICE ÎN MIOCARDUL ISCHEMIC CU IMPLICAŢII ÎN PROGRESIUNEA LEZIUNII SPRE NECROZĂ

### 2.3.3.1. Hidrolazele acide

Cercetări din ultima decadă (Gottwick şi colab., 1975; Decker şi colab., 1977; Decker şi Wildenthal, 1978; Sasai şi colab., 1982) au subliniat rolul acestor enzime (catepsina D, fosfataza acidă, β-glucuronidaza ş.a.), inactive în condiţii normale, în dezvoltarea modificărilor miocardice ireversibile, avansîndu-se aşa-numita „ipoteză lizozomală", conform căreia leziunea celulară miocardică este iniţiată de hidrolazele acide din lizozomi activate de acidoza tisulară ischemică şi eliberate în citosol. Recent au fost decelate intensităţi marcate ale activităţii unor hidrolaze acide în reticulul sarcoplasmic şi, chiar în microzomi, arătîndu-se că acestea ar contribui mai mult decît cele lizozomale la iniţierea şi evoluţia spre necroză a leziunilor produse de ischemia miocardică acută. Astfel, Sasai şi colab. (1982) au constatat activarea hidrolazelor acide în fracţiunile lizozomală, microzomală şi cea a reticulului sarcoplasmic, la 30 min după ligatura

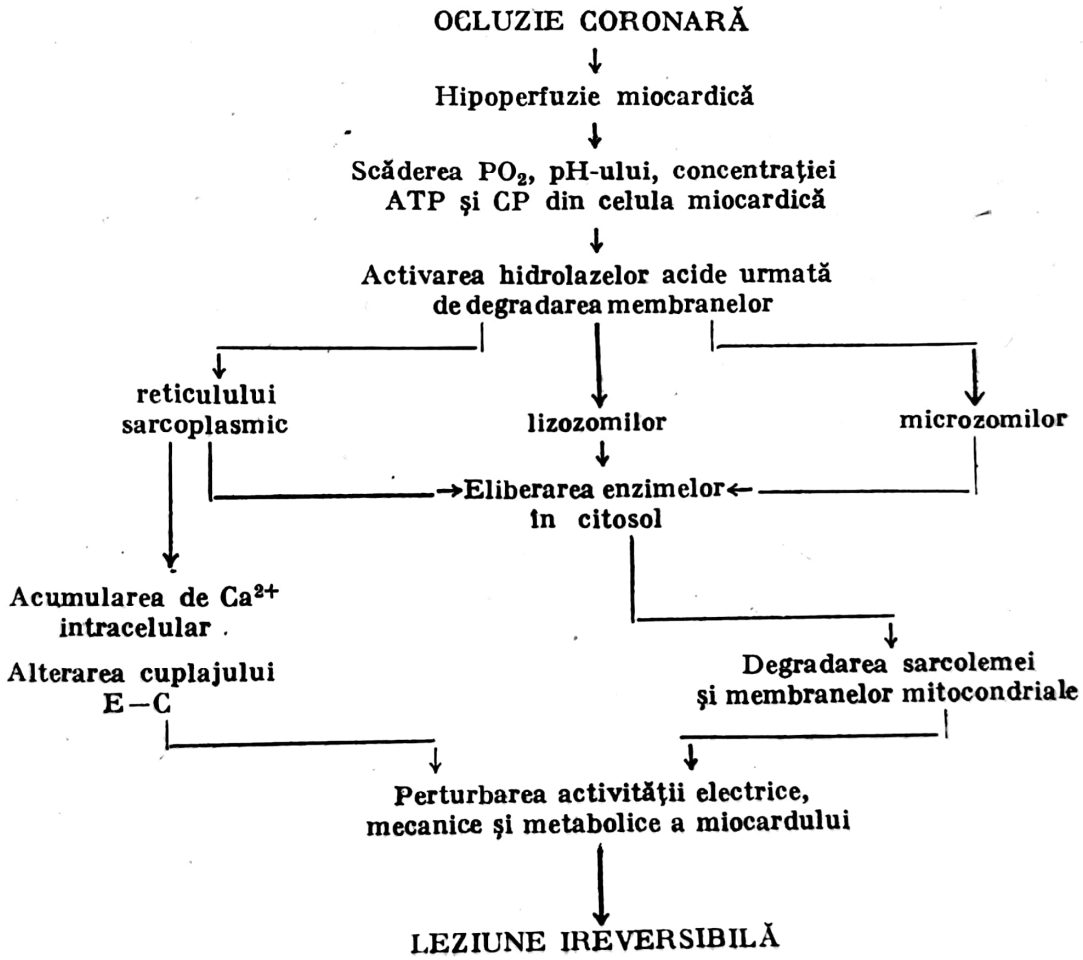



Fig. 2.13. — Implicarea hidrolazelor acide în agravarea leziunii ischemice şi producerea necrozei miocardice.

arterei descendente anterioare, urmată de eliberarea acestora în citosol. Destabilizarea particulelor lizozomale şi microzomale este favorizată atît de scăderea pH-ului şi a concentraţiei ATP intracelulare, cît şi de eliberarea în citosol a catecolaminelor stocate în depozite.



Scanned with OKEN Scanner

Hidrolazele acide activate, prin acţiunea lor litică, determină autodigestia membranelor reticulului sarcoplasmic, cu acumularea de $Ca^{2+}$ intracelular şi perturbarea funcţionalităţii cuplajului excitaţie-contracţie (E—C), în acelaşi timp cu degradarea şi ruperea sarcolemei şi a membranelor mitocondriale ce antrenează importante perturbări electromecanice şi metabolice cu implicaţii în progresiunea leziunii spre necroză (fig. 2.13).

#### 2.3.3.2. ATP-aza, adenilciclaza şi fosfodiesteraza

În celula miocardică normală, s-a semnalat o activitate intensă a ATP-azei în cisternele terminale ale reticulului sarcoplasmic şi o activitate moderată la nivelul miofilamentelor, în tuburile longitudinale ale reticulului sarcoplasmic şi în jurul discurilor intercalare. Cercetări experimentale de ultrachimie efectuate pe cord de cîine au evidenţiat reducerea marcată a activităţii ATP-azei în cisternele terminale, la 30 min după ligatura descendentei anterioare, simultan cu umflarea acestora şi apariţia depozitelor dense mitocondriale. La nivelul miofilamentelor, la 3 ore după ligatură, activitatea ATP-azei era absentă coexistînd cu modificări structurale ireversibile (Ozawa şi colab., 1982). De asemenea, unele cercetări (Wollenberger şi colab., 1968; Mori, 1976) au consemnat o creştere a activităţii adenilciclazei şi o inhibiţie a fosfodiesterazei, consecutiv acidozei tisulare miocardice ischemice, rezultînd o acumulare intracelulară a AMPc, favorizată şi de efectele catecolaminelor eliberate în citosol din depozitele celulare. Ukai şi Ogawa (1984) consideră că prin creşterea concentraţiei de AMPc se facilitează influxul de $Ca^{2+}$ cu repercusiuni asupra stării contractile şi metabolice a celulei miocardice ischemice (creşterea necesarului de $O_2$, accelerarea glicogenolizei şi lipolizei cu acumularea intracelulară a ionilor de $H^+$ şi lactatului, modificarea potenţialului de acţiune al celulelor miocardului contractil şi respectiv specializat, creşterea activităţii generatoare de impulsuri a celulelor Purkinje, favorizînd fenomenul de „reintrare" prin autoexcitaţie şi apariţia aritmiilor ventriculare).

### 2.3.4. MODIFICĂRI ALE DINAMICII CALCIULUI ÎN MIOCARDUL ISCHEMIC

În condiţii fiziologice, prin activitatea pompelor ionice sarcolemale, se menţine între $Ca^{2+}$ extracelular şi $Ca^{2+}$ intracelular un raport de aproximativ 10 000/1. Ischemia determină alterarea integrităţii morfofuncţionale a membranelor celulare, a potenţialului de acţiune şi, implicit, a canalelor lente, rezultînd o acumulare a calciului intracelular.

Deprimarea glicolizei determină creşterea concentraţiei intracelulare a $Ca^{2+}$ care, la rîndul ei, inhibă fosforilarea oxidativă (Hearse şi colab., 1977; Tsokos şi Bloom, 1977). Acumularea intracelulară a $Ca^{2+}$ se amplifică paralel cu gradul severităţii ischemiei; hidroliza ATP creşte, concomitent cu diminuarea producerii ATP pe cale aerobă, avînd repercusiuni negative imediate asupra contractilităţii miocardului.

## 2.4. STAREA CONTRACTILĂ A MIOCARDULUI ISCHEMIC

Ocluzia arterei coronare la cîini cu toracele deschis s-a însoţit încă din primul minut de expansiunea sistolică paradoxală a zonei ischemice centrale, contracţia redusă a zonei de miocard adiacent şi creşterea com-



Scanned with OKEN Scanner

pensatoare, prin mecanismul Frank-Starling, a forței de contracție a miocardului normal (Katz, 1973). La om, episoadele tranzitorii, repetate, de ischemie miocardică pot altera inotropismul miocardului ventricular și, implicit, performanța acestuia.

De-a lungul anilor, s-au avansat mai multe ipoteze care să explice alterarea inotropismului consecutivă ischemiei. După Hillis și Braunwald (1977), una dintre ipoteze atribuie modificările de contractilitate pierderii excitabilității miocardului ischemic. Totuși, după inducerea ischemiei, timp de cîteva minute excitabilitatea rămîne în general normală, deși contractilitatea este deja puternic deprimată. O altă ipoteză susține că modificările stării contractile produse de ischemie se datoresc scăderii bruște a stocurilor intracelulare de compuși fosfatmacroergici (ATP și fosfocreatină). Cercetări experimentale efectuate pe cîini de la care s-au obținut biopsiile de miocard strict înainte și după scăderea contractilității induse de ischemie, au arătat totuși că nivelul ATP și al fosfocreatinei erau încă în limite normale (Covell și colab., 1967), cu toate că este posibil ca, în unele structuri intracelulare, nivelul lor să fi fost redus. S-a emis, de asemenea, ipoteza potrivit căreia insuficiența contractilă s-ar datora modificărilor structurale ale proteinelor contractile din celula miocardică, dar cercetări în acest domeniu au infirmat această supoziție (Albert și Gordon, 1962; Katz și Maxwell, 1964). O ultimă ipoteză consideră că ischemia alterează inotropismul la nivelul cuplajului excitație-contracție. S-a dovedit că acidoza intracelulară indusă de ischemie și, în special, acumularea ionilor de $H^+$ influențează procesul de eliberare autocatalitică a $Ca^{2+}$, scade sensibilitatea reticulului sarcoplasmic la concentrațiile locale de $Ca^{2+}$ și intră în competiție cu ionii de Ca pentru locusurile receptoare de pe moleculele de troponină. Ca urmare, interacțiunea actină-miozină este împiedicată și contractilitatea redusă.

Disfuncția contractilă se însoțește de afectarea relaxării ventriculare cu repercusiuni asupra complianței diastolice. Aceste modificări secundare ischemiei determină scăderea volumului-bătaie, alungirea timpului de relaxare izovolumică, creșterea presiunii și volumului ventricular enddiastolic.

Alterarea complianței ventriculare diastolice prezintă o evoluție distinctă în cazul cînd ischemia se prelungește și se constituie infarctul. Astfel, în primele ore după ocluzia arterei coronare, complianța ventriculară diastolică scade; zona centrală a miocardului afectat își pierde contractilitatea și este supusă unor tensiuni pasive repetate de către miocardul normal adiacent. Expansiunea sistolică paradoxală a zonei ischemice centrale reduce nu numai complianța, ci și fracția de ejecție, astfel că volumul-bătaie poate fi menținut la o valoare normală numai printr-o creștere a volumului ventricular enddiastolic. După 6—10 ore, edemul și infiltratul fibrocelular cresc progresiv complianța miocardului infarctizat. Această modificare poate îmbunătăți performanța ventriculară în următoarele zile deoarece reduce pulsația sistolică paradoxală. Dacă zona de miocard afectată de ischemie este mai mare, asinergia tranzitorie a peretelui ventricular poate duce la manifestări clinice evidente de insuficiență cardiacă. S-a estimat că semnele clinice de insuficiență ventriculară stîngă devin manifeste și se accentuează progresiv pe măsură ce ischemia interesează peste 25% din masa miocardului ventricular stîng.



Scanned with OKEN Scanner

## 2.5. RIPOSTA NEUROENDOCRINĂ INDUSĂ DE ISCHEMIA MIOCARDICĂ ACUTĂ

În primele minute ale reacţiei de stres declanşate de instalarea ischemiei miocardice acute, ca o consecinţă a stimulării marcate a activităţii simpatice postganglionare, se constată o creştere semnificativă a catecolaminelor, în special a noradrenalinei, în efluentul venos al sinusului coronar. Reactivitatea crescută simpatoadrenergică determină activarea hidrolizei trigliceridelor stocate în miocard (fig. 2.14). Totodată, adrenalina şi cortizolul stimulează puternic glicogenoliza şi, respectiv, gluconeogeneza, rezultînd în final o creştere a concentraţiei glucozei plasmatice. Preluarea glucozei de către miocard este dependentă în mare măsură de prezenţa insulinei. În cursul reacţiei iniţiale — de alarmă — a organismului la stresul provocat de ischemia acută a miocardului, adrenalina are un efect deprimant asupra activităţii celulelor beta pancreatice şi, astfel, concentraţia plasmatică a insulinei scade (Porte şi colab., 1968). Tot ca efect al stimulării adrenergice se remarcă creşterea concentraţiei plasmatice a acizilor graşi liberi (AGL) şi glicerolului rezultaţi în urma activării lipolizei tisulare. Creşterea concentraţiei plasmatice a AGL peste un nivel critic (1200 μEq/l) se însoţeşte de creşterea exponenţială a preluării lor de către ţesuturi (Oliver, 1978).

Prin urmare, efectele metabolice produse de răspunsul neuroendocrin indus de ischemia acută se resimt şi la nivelul miocardului, în special prin dezechilibrul privind proporţia substratelor energogenetice din sîngele arterial coronar preluate de miocard pentru a fi metabolizate.

## 2.6. EVIDENŢIEREA ŞI EVALUAREA MODIFICĂRILOR MORFOFUNCŢIONALE INDUSE DE ISCHEMIA MIOCARDICĂ ACUTĂ

### 2.6.1. OBIECTIVAREA SUFERINŢEI MIOCARDULUI ISCHEMIC

Ischemia miocardică acută determină alterări morfofuncţionale complexe, potenţial reversibile în cazul aplicării precoce a unor măsuri terapeutice eficiente, sau cu evoluţie spre necroză, dacă obstrucţia coronariană nu a putut fi influenţată favorabil în timp util. Consecinţele perturbărilor metabolice, electrice şi mecanice din miocardul ischemic pot fi obiectivate prin tehnici electrofiziologice (electrocardiografia, harta potenţialelor cardiace de suprafaţă), radionucleare, ultrasonografice (ecocardiografia) şi biochimicoenzimatice.

#### 2.6.1.1. Electrocardiografia

Încă din 1920, Pardee (cit. de Hillis şi Braunwald, 1977), folosind electrozi plasaţi endocardic şi epicardic, a demonstrat experimental apariţia constantă a supradenivelării segmentului ST în dreptul zonei de miocard tributare arterei coronare ligaturate. Actualmente se consideră că modificările activităţii electrice miocardice determinate de ischemia acută sînt consecinţa disfuncţiei „pompelor ionice" care asigură transportul transmembranar al principalilor ioni ($Na^+$, $K^+$). Acumularea extracelulară a $K^+$ sau diminuarea concentraţiei sale intracelulare afectează repolari-



Scanned with OKEN Scanner

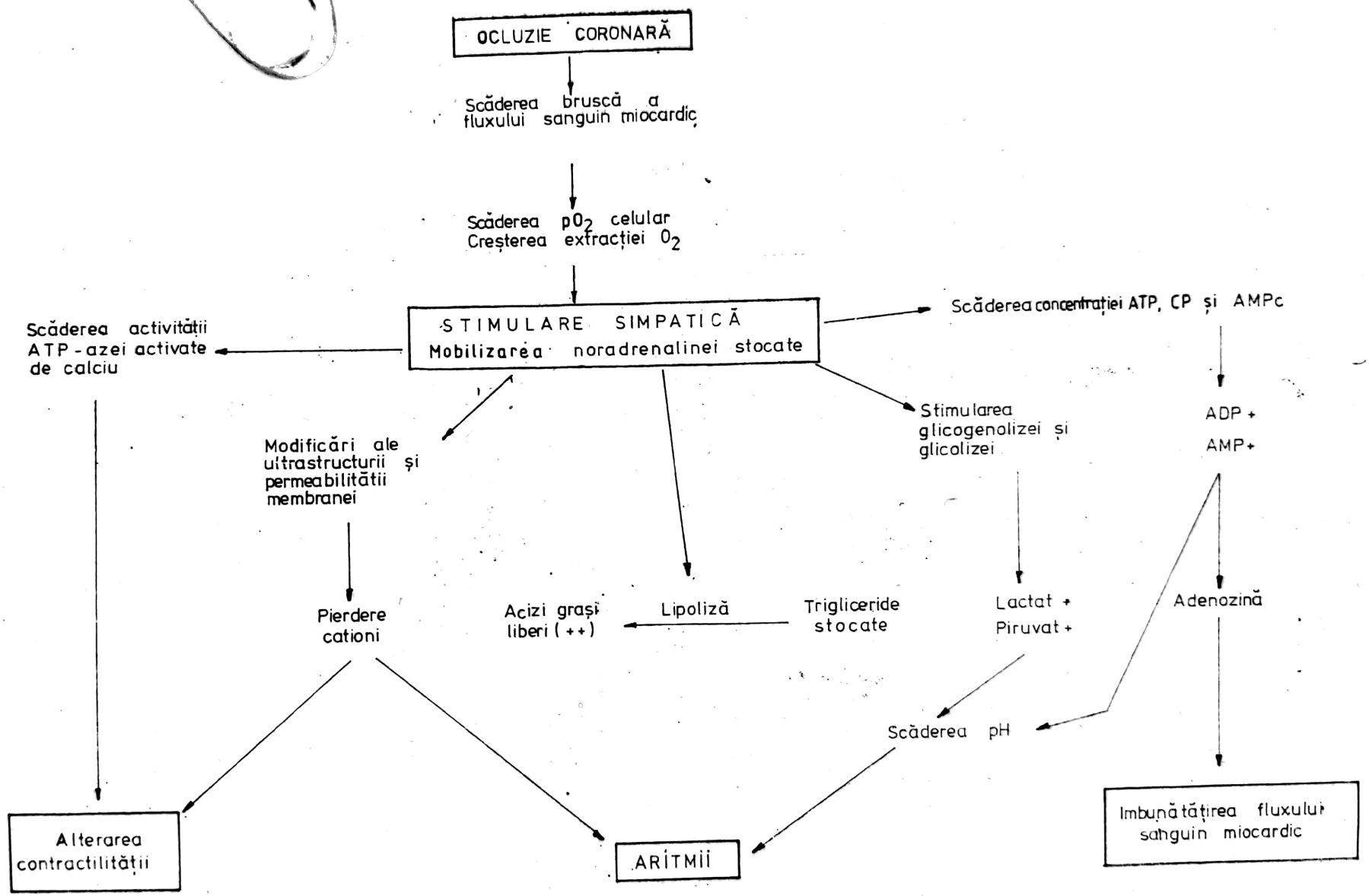



**Fig. 2.14. — Implicații metabolice miocardice consecutive hiperreactivității simpatoadrenergice determinate de ocluzia coronariană.**



Scanned with OKEN Scanner

zarea diastolică a membranei celulei miocardice, favorizînd apariţia aşa-numitului „curent de leziune" între zona de miocard perfuzată normal şi cea a miocardului aferent coronarei obstruate. Cu toate că mecanismul intim al supradenivelării segmentului ST nu este încă complet elucidat, este dovedit că leziunile miocardice consecutive ischemiei acute perturbează profund atît procesele de depolarizare cît şi pe cele de repolarizare.

Unii autori (Smith şi colab., 1975), lucrînd pe model experimental, au semnalat existenţa unei corelaţii negative între amplitudinea supradenivelării segmentului ST şi diminuarea fluxului sanguin miocardic transmural, cînd gradul ocluziei determina o scădere a fluxului sub 24% din valoarea sa normală. De asemenea, s-a observat că denivelarea segmentului ST este influenţată de severitatea alterărilor metabolice locale : creşterea concentraţiei de lactat şi scăderea rezervelor de compuşi macroergici (Karlsson şi colab., 1973), scăderea $pO_2$ miocardic (Sayen şi colab., 1961), eliberarea CK-MB din miorcardul necrozat (Maroko şi colab., 1971).

Progresiunea leziunii ischemice miocardice spre ireversibilitate (necroză) poate fi constatată şi evaluată electrocardiografic prin analiza modificărilor segmentului ST în paralel cu cele ale complexului QRS. Scăderea amplitudinii undei R şi/sau apariţia undei Q patologice (vezi criteriile în Codul Minnesota) oferă evidenţa sigură a necrozei miocardice.

### 2.6.1.2. Explorarea radioizotopică

Această investigaţie este de maximă utilitate în aprecierea sediului şi extinderii leziunii ischemice miocardice, a cineticii parietale segmentare şi globale, a performanţei ventriculare (rezerva contractilă), precum şi în estimarea perfuziei miocardice (inclusiv a eficienţei circulaţiei coronare colaterale).

Scintigrafia miocardică cu techneţiu$^{99m}$-pirofosfat ($^{99m}$Tc-PYP) permite evidenţierea leziunii acute. Pe măsură ce alterările lezionale progresează spre necroză, ionii de calciu se acumulează în mitocondrii iar radiotrasorul se leagă specific de aceştia. Scintigramele cu $^{99m}$Tc-PYP devin pozitive la aproximativ 12 ore după debutul infarctului, imaginea păstrîndu-se 5—7 zile. Fixarea radioizotopului este intensă în infarctul transmural şi difuză în cel subendocardic acut (Itatsu şi colab., 1981).

Scintigrafia perfuziei miocardice cu taliu$^{201}$ ($^{201}$Tl) oferă informaţii asupra sediului leziunii miocardice ireversibile, precum şi a gradului de suferinţă a miocardului viabil de la periferia zonei de necroză. Pentru detectarea IMA se recomandă folosirea metodei în primele 24 de ore de la debutul clinic al bolii, deoarece ulterior există riscul obţinerii rezultatelor incerte sau fals negative.

În ultimii ani, scintigrafia perfuziei miocardice cu $^{201}$Tl este utilizată cu precădere datorită corelaţiei bune, semnalate de numeroşi autori, între localizarea defectelor de perfuzie cu $^{201}$Tl şi datele oferite de alte metode (ECG, ventriculografie, coronarografie).

Din rezultatele publicate de Henning şi colab. (1977), reiese că scintigrafia perfuziei miocardice cu $^{201}$Tl este mai exactă decît cea cu $^{99m}$Tc-PYP în ceea ce priveşte detectarea şi localizarea IMA la bolnavii fără infarct miocardic în antecedente.

Pentru aprecierea circulaţiei coronare regionale, inclusiv în vasele colaterale situate distal de sediul ocluziei, se folosesc microsfere sau particule macromoleculare marcate cu radioizotopi. În acest sens, o vizuali-



Scanned with OKEN Scanner

zare foarte bună s-a obţinut cu xenon$^{133}$ ($^{133}$Xe) dizolvat în soluţie fiziologică şi injectat intracoronar.

Ventriculografia radioizotopică cu $^{99m}$Tc efectuată în repaus sau în cursul probei de efort permite urmărirea secvenţială a contracţiei (decelarea eventualelor zone asinergice), precum şi calcularea fracţiei de ejecţie (regională şi globală), indice obiectiv de apreciere a rezervei funcţionale contractile a miocardului ventricular restant.

### 2.6.1.3. Ecocardiografia

Ecocardiografia bi- şi tridimensională oferă posibilitatea evaluării lungimii segmentului parietal achinetic sau dischinetic, a procentului reprezentat de acest segment şi a eficienţei contracţiei ventriculare (prin calcularea fracţiei de ejecţie).

### 2.6.1.4. Tomografia computerizată (CT Scanning)

Este utilă în: detectarea mărimii zonei de infarct, evaluarea în dinamică a eficienţei tratamentului aplicat, aprecierea funcţiei ventriculare prin măsurarea fracţiei de ejecţie.

### 2.6.1.5. Rezonanţa magnetică nucleară (RMN)

Constituie o metodă recentă, foarte promiţătoare, de vizualizare a imaginii cordului, dar şi a vaselor, care stîrneşte un interes crescînd din partea specialiştilor. Higgins (1984) pledează pentru utilitatea RMN, metodă neinvazivă ce nu necesită un mediu de contrast, în diagnosticul anatomic al unor anomalii de contur ale inimii şi în detectarea trombozei coronariene. Actualmente, posibilităţile metodei în explorarea cordului sînt încă limitate, cu toate că s-a dovedit de un real folos în investigarea circulaţiei periferice.

### 2.6.1.6. Determinări biochimico-enzimatice

Pierderea integrităţii anatomofuncţionale a sarcolemei celulelor miocardice este cauza primordială a eliberării componenţilor citoplasmatici în circulaţie. După Hearse (1975), leziunea severă a miocardului se însoţeşte de eliberarea în circulaţie a unui echipament enzimatic bogat şi complex; de aceea, autorul consideră ca marker posibil al necrozei pe oricare din următoarele enzime: creatinfosfokinaza, transaminaza glutamicoxalacetică, transaminaza glutamicpiruvică, glutamicdehidrogenaza, lacticdehidrogenaza, aldolaza, malatdehidrogenaza, glicerilaldehidfosfatdehidrogenaza, glicogenfosforilaza, triozofosfatizomeraza, izocitricdehidrogenaza, gamaglutamiltranspeptidaza, piruvatkinaza, N-acetil-β-glucozaminidaza, N-acetil-β-galactozaminidaza, β-galactozidaza, β-glucuronidaza, L-leucil-β-naftilamidaza ş.a.

Dintre enzimele sus-menţionate şi-au confirmat valoarea reală în diagnosticul infarctului miocardic acut doar lacticdehidrogenaza, creatinfosfokinaza şi transaminaza glutamicoxalacetică.

2.6.1.6.1. *Lacticdehidrogenaza* (LDH). Începînd din 1957, odată cu evidenţierea valorii diagnostice a izoenzimelor LDH, acestea au fost numerotate în funcţie de mobilitatea lor electroforetică. În acest sens, s-au ela-



Scanned with OKEN Scanner

borat două sisteme de numerotare : sistemul european care desemnează cu numărul 1 ($LDH_1$) fracţiunea cea mai rapidă, anodică, şi sistemul american care numerotează izoenzimele de la catod spre anod, fracţiunea notată $LDH_1$ în sistemul european corespunzînd cu cea notată $LDH_5$ în sistemul american.

În majoritatea ţesuturilor la vertebrate, electroforeza evidenţiază cinci benzi active de LDH. Fiecare izoenzimă este un tetramer alcătuit din monomeri H şi/sau M distribuiţi în mod diferit. Astfel, $LDH_1$ este formată din 4 monomeri H, $LDH_2$ din 3 H şi 1 monomer M, $LDH_3$ din 2 H şi 2 M, $LDH_4$ din 1 H şi 3 M, iar $LDH_5$ din 4 monomeri M.

Cei doi monomeri au fost izolaţi din ţesuturi diferite (H din miocard, M din muşchiul scheletic), sinteza şi degradarea lor fiind dependente de condiţiile metabolice celulare aerobe (pentru H) sau anaerobe (pentru M). Mai mult, M şi H sînt sub controlul a două gene distincte existente în cromozomi diferiţi. Cu toate acestea, ambii monomeri catalizează aceeaşi reacţie reversibilă. :

$$\text{L-lactat} + \text{NAD} \rightleftarrows \text{piruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+.$$

În ţesuturile cu energogeneză aerobă, cum este miocardul, lactatul este transformat în piruvat sub acţiunea $LDH_1$ şi $LDH_2$ (în care predomină monomerul H) şi oxidat în ciclul Krebs, generînd NADH şi energie.

Lacticdehidrogenaza de tipul M ($LDH_4$ şi $LDH_5$) ar putea fi considerată o piruvatreductază deoarece catalizează reacţia de transformare a piruvatului în lactat. Studiul comparativ asupra constantelor de viteză privind sinteza $LDH_5$ în diverse ţesuturi arată că, în ficat, aceasta este sintetizată de 32 de ori mai rapid decît în miocard şi de 13 ori mai rapid decît în muşchiul scheletic (Fritz şi colab., 1969, cit. de Chiţimia şi Groza, 1982).

Aşa cum rezultă din tabelul 1, izoenzimele electroforetic rapide ($LDH_1$ şi $LDH_2$) predomină în ţesuturile a căror funcţie solicită cantităţi mari de oxigen (miocard, creier), iar cele lente (în special $LDH_5$) în ţesuturile cu glicoliză anaerobă intensă (ficat, muşchi scheletic).

*Tabelul 2.1*

**Distribuţia procentuală a activităţii izoenzimelor $LDH_1$, $LDH_2$ şi $LDH_5$ în unele ţesuturi umane (Pfleiderer, 1965, reprodus fragmentar după Zamfirescu-Gheorghiu, 1971)**

| | $^+LDH_1$ | $LDH_2$ | $LDH_5^-$ |
|---|---|---|---|
| Miocard | 60 | 30 | 2 |
| Creier | 28 | 32 | 5 |
| Ficat | 0,2 | 0,8 | 94 |
| Muşchi scheletic | 3 | 4 | 76 |

În infarctul miocardic acut, între a 24-a şi a 78-a oră după debut, activitatea serică a LDH creşte semnificativ (de 2—10 ori), atingînd valorile maxime între a 3-a şi a 6-a zi, după care revine treptat la valorile normale în 8—14 zile. Creşterea fracţiunii $LDH_1$ precede, de cele mai multe ori, pe cea a activităţii LDH totale, fiind caracteristică fazei acute a infarctului miocardic. Ea se însoţeşte întotdeauna de creşterea activităţii serice



Scanned with OKEN Scanner

a α-hidroxibutiricdehidrogenazei (HBD). Raportul $LDH_1/LDH_2$ (normal 0,6—0,7) este totdeauna supraunitar în infarctul miocardic acut (IMA).

Din 282 pacienţi cu diagnostic clinic de IMA, Agress şi Kin (1960) menţionează creşterea $LDH_1$ la 86% din cazuri, procentul concordanţei fiind de 100% la 39 dintre ei, confirmaţi la necropsie.

Rezultate fals pozitive pot fi înregistrate în cazuri de infarct renal sau cerebral, boli distrofice ale musculaturii scheletice, stări hemolitice, eforturi fizice epuizante. $LDH_1$ nu se modifică semnificativ în miocardite, pericardite şi tahiaritmii (Karassi, 1979).

2.6.1.6.2. *Creatinfosfokinaza* (CK) este enzima care catalizează reacţia reversibilă :

$$\text{creatină} + \text{ATP} \rightleftarrows \text{fosfocreatină} + \text{ADP}.$$

În organismul uman, CK este un dimer format din două subunităţi : CK-M (*muscle*, musculară) şi CK-B (*brain*, cerebrală). Prin combinarea acestor monomeri rezultă trei izoenzime : CK-MM (tip muscular), CK-BB (tip cerebral) şi CK-MB (tip miocardic). Profilul izoenzimatic al CK în diferite organe este inegal. Astfel, în muşchii scheletici activitatea CK este determinată în proporţie de 96% de CK-MM şi 4% de CK-MB, în timp ce în miocard 40% din activitatea totală a CK revine izoenzimei CK-MB. În creier şi tractul gastrointestinal predomină activitatea izoenzimei CK-BB. În mod normal, CK-BB nu este decelabilă în sînge decît în foarte rare cazuri (cca. 3%) la persoane vîrstnice, semnificaţia fiziopatologică fiind, însă, neclară. Izoenzima CK-MB este eliberată în ser numai cînd alterarea miocardului a devenit ireversibilă şi este considerată ca marker specific pentru infarctul miocardic acut (Roberts şi colab., 1975; Roberts şi Sobel, 1978; Varat şi Mercer, 1975).

În ultimii ani, devenind posibilă dozarea radioimunologică a CK-MB în ser, a crescut acurateţea, sensitivitatea şi specificitatea diagnosticului enzimatic în IMA.

Creşterea activităţii CK serice începe la 6—8 ore după debutul IMA, atinge nivelul maxim la 16—30 ore şi revine la valorile normale după 3—4 zile. Pe baza valorilor obţinute prin determinări seriate ale CK serice, unii autori (Shell şi colab., 1971; Sobel şi colab., 1972) au propus formule matematice de cuantificare a mărimii zonei de necroză.

Sînt consemnate, totuşi, într-un procent relativ scăzut (15%) rezultate fals pozitive, creşterea activităţii CK serice putînd fi determinată de alte cauze : afecţiuni musculare (miozite, rupturi musculare posttraumatice), diabet zaharat, miocardite, meningoencefalite, intoxicaţie alcoolică, convulsii, embolism pulmonar, eforturi fizice maximale.

Activitatea CK serice nu se modifică semnificativ în afecţiuni hepatice, inclusiv în ficatul congestiv din insuficienţa cardiacă.

2.6.1.6.3. *Transaminaza glutamicoxalacetică* (GOT) catalizează transferul grupării $-NH_2$ de la acidul L-aspartic la acidul α-cetoglutaric, în cadrul reacţiei :

acid L-aspartic + acid α-cetoglutaric ⇄ acid glutamic + acid oxalacetic.

În infarctul miocardic acut, activitatea serică a GOT depăşeşte nivelul normal după 6—8 ore de la debutul clinic al bolii, atinge valori maxime) de 2—10 ori mai mari decît limita superioară a normalului) la 18—36 ore, iar după 4—8 zile revine în limite normale.



Scanned with OKEN Scanner

Din 119 cazuri confirmate la necropsie, Agress și Kin (1960) au găsit 97% valori semnificativ crescute ale GOT serice, concordanța fiind de 100% în cazurile cu infarct miocardic transmural.

Rezultate fals pozitive pot fi determinate de : insuficiența cardiacă, afecțiuni hepatice cu citoliză și stază, astmul bronhic, miocardite virale sau bacteriene, intervenții chirurgicale pe cord deschis, stări de șoc de diverse etiologii.

2.6.1.6.4. *Mioglobina* este bogat reprezentată la nivelul miocardului, dar și al musculaturii striate scheletice. Deoarece are o greutate moleculară mică (17 000 daltoni) trece cu ușurință în sînge, fiind excretată în urină.

Numeroase studii clinice au atras atenția asupra utilității dozării mioglobinei din ser, ca mijloc adițional de diagnostic al infarctului miocardic acut (Sylven și Bendz, 1978 ; Zeană și colab., 1980). Determinările seriate ale acestei proteine hemice în ser cu tehnici de laborator diferite (inclusiv radioimunologice) au arătat că, în faza acută a infarctului miocardic, mioglobinemia crește mai precoce decît CK, valorile maxime fiind atinse la circa 9 ore după debutul bolii (Sylven și Bendz, 1978), la 36 de ore rezultatele fiind negative la aproximativ jumătate din cazuri.

Cu toate că autorii sus-menționați au găsit concordanțe remarcabile (uneori 100 %) privind creșterea mioglobinemiei în IMA, rezultatele trebuie luate în considerație doar în context cu celelalte date furnizate de examenele clinic, ECG și de laborator.

Zeană și colab. (1980) consideră că menținerea unui nivel crescut al mioglobinemiei serice dincolo de 36—48 ore de la debutul IMA are semnificație prognostică nefavorabilă.

2.6.1.6.5. *Miozina cardiacă.* Determinări seriate radioimunologice în ser ale lanțului ușor I (LCI) al miozinei cardiace efectuate la 74 pacienți cu IMA de Nagai și colab. (1983), concomitent cu dozarea CK totale și CK-MB, măsurarea unor parametri hemodinamici, urmărirea cineticii parietale a ventriculului stîng cu ajutorul cineventriculografiei și a fixării miocardice a $^{99m}$Tc-PYP, au pus în evidență următoarele :

— LCI a atins nivelul maxim la 24—100 ore de la debutul IMA și a rămas la valori crescute timp de 7—14 zile ;

— valorile de vîrf ale LCI s-au corelat puternic semnificativ cu cele ale activității CK totale și CK-M ;

— între valoarea maximă a LCI și fracția de ejecție a ventriculului stîng s-a consemnat o corelație negativă semnificativă ;

— nivelul maxim al LCI a fost semnificativ mai mare la bolnavii *cu* decît la cei *fără* dischinezie.

Autorii consideră că determinarea LCI în ser este utilă în diagnosticul IMA în special în cazurile internate tardiv, la care enzimele miocardice (CK-MB) din ser au revenit la valori normale.

### 2.6.2. POSIBILITĂȚI ȘI LIMITE PRIVIND EVALUAREA DIMENSIUNII INFARCTULUI MIOCARDIC

Estimarea cantitativă a zonei de necroză miocardică are o importanță deosebită deoarece cu cît masa de miocard necrozat este mai mare, cu atît capacitatea funcțională a miocardului ventricular restant este mai redusă, zonele generatoare de aritmii mai numeroase și prognosticul



Scanned with OKEN Scanner

mai nefavorabil. În acest scop se folosesc, singulare sau asociate, metode şi tehnici biochimico-enzimatice, radioizotopice, ventriculografice, electrografice (*mapping*-ul precordial), dintre care o valoare deosebită au arătat cele enzimatice şi radionucleare.

### 2.6.2.1. Estimarea enzimatică

A devenit posibilă după ce Shell şi colab. (1971) au pus la punct experimental o metodă, verificată anatomopatologic, care să permită evaluarea cantitativă indirectă a întinderii infarctului pe baza analizei modificărilor seriate ale activităţii totale a creatinfosfokinazei (CK) serice. În 1972, Sobel şi colab. au publicat primele rezultate obţinute la pacienţi cu infarct miocardic acut transmural necomplicat. În lucrare, autorii descriu detaliat calculul dimensiunii zonei infarctate în funcţie de profilul temporal al activităţii CK serice şi posibilele relaţii cu prognosticul bolii.

Imediat după ce pacientul este luat sub observaţie medicală, se prelevează probe de sînge din oră în oră în primele 10 ore, apoi din 2 în 2 ore pînă la 24 de ore şi din 4 în 4 ore în următoarele 48 de ore. Curba timp — concentraţie a CK astfel obţinută permite cuantificarea infarctului conform ecuaţiei (Bleifeld şi colab., 1977):

$$\text{Infarct (g)} = 0{,}0003 \times G \times CK_{te},$$

în care:

$G$ = greutatea corporală

$CK_{te}$ = cantitatea de CK totală, eliberată într-un ml ser, calculată după formula:

$$CK_{te} = \sum_0^t \left[\frac{\Delta E}{\Delta t} + Kd\ \bar{E}\right] \Delta t,$$

în care:

$E$ = activitatea enzimei la momentul t

$\bar{E}$ = activitatea medie a enzimei

$Kd$ = coeficientul de epurare (la om $Kd_{CK} = 0{,}001$; $Kd_{CK-MB} = 0{,}00119$)

$t(\Delta t)$ = timpul în minute (respectiv, diferenţa intervalelor de timp).

Formule similare de calcul au fost elaborate şi pentru CK-MB (Sobel şi colab., 1979).

După cum s-a mai menţionat, activitatea CK în ser începe să crească la 6—8 ore după debutul clinic al IMA, atinge valori maxime la 16—30 ore şi revine în limite normale după 3—4 zile. Folosind valorile obţinute din dozările efectuate în primele 6 ore de la declanşarea IMA, prin metode matematice s-a putut calcula masa de miocard ce urma să se infarcteze, confruntările cu datele necroptice arătînd o bună concordanţă cu valorile prezise (Shell şi Groseth-Robertson, 1979). Tratamentul intracoronar cu trombolitice (urokinază), efectuat în primele 2—6 ore de la debutul infarctului a demonstrat că reperfuzarea coronarei accelerează eliberarea CK-MB din miocard, aceasta prezentînd valori maxime în ser la 10—14 ore după instalarea simptomelor (Kadota şi colab., 1983; Kanno şi colab., 1983).



Scanned with OKEN Scanner

Cercetări recente (Kuwahara şi colab., 1983) au arătat că există creşteri semnificative ale CK-MB serice la bolnavii cu infarct miocardic transmural faţă de cei cu infarct netransmural. Totodată, autorii au găsit variaţii importante ale CK-MB serice în funcţie de localizarea infarctului transmural, valorile cele mai mari fiind înregistrate la bolnavii cu infarct anterior întins, urmînd, în ordine, cei cu localizare anteroseptală şi inferioară.

### 2.6.2.2. Scintigrafia miocardică

În contrast cu tehnicile menţionate mai sus, scintigrafia miocardică cu $^{201}Tl$ permite o apreciere *directă* a perfuziei miocardului în diferite condiţii (repaus, efort fizic, modificări de postură, intervenţii medicamentoase etc.) fiind de un real folos în localizarea anatomică şi evaluarea extinderii infarctului miocardic.

Cercetări experimentale privind factorii care influenţează fixarea $^{201}Tl$ la nivelul miocardului au stabilit că distribuţia precoce a radioizotopului depinde de fluxul coronarian şi de puterea de extracţie a acestuia de către celulele miocardului şi au demonstrat o relaţie liniară între fluxul coronarian şi acumularea $^{201}Tl$ în miocard. În mod obişnuit, imaginile scintigrafice sînt interpretate subiectiv prin identificarea vizuală a ariilor miocardice cu fixare redusă a radioizotopului. Burow şi colab. (1979) au descris o tehnică, asistată de computer, de analiză a imaginilor miocardice obţinute cu $^{201}Tl$ şi cuantificare a dimensiunii infarctului (metoda profilului circumferenţial). Distribuţia $^{201}Tl$ nu este niciodată omogenă în miocardul ventricular, radioactivitatea fiind mai scăzută spre baza ventriculului stîng faţă de zona apexiană. De asemenea, septul interventricular şi peretele anterior au o radioactivitate mai scăzută decît peretele lateral şi cel inferior. Fixarea neomogenă a radioizotopului este determinată de mai mulţi factori, ca : grosimea pereţilor inimii, adîncimea cavităţilor atriale şi ventriculare, distanţa de la colimator la cord, atenuarea şi disiparea produse de straturile tisulare interpuse între colimator şi inimă etc.

Principiul metodei de analiză cantitativă, computerizată, a profilului circumferenţial constă în aprecierea radioactivităţii regiunii miocardului bolnav comparativ cu cea similară, predeterminată la voluntari sănătoşi. Pentru ca acurateţea măsurătorii să nu fie handicapată de inerenta inegalitate regională a radioactivităţii $^{201}Tl$, ca şi pentru a putea compara radioactivitatea miocardică regională, Kataoka şi colab. (1983) au îmbunătăţit metoda descrisă de Burow şi colab. prin introducerea unui factor de corecţie. Astfel, la bolnavii cu infarct, autorii folosesc ca zonă de referinţă segmentul de miocard cu radioactivitatea cea mai înaltă şi care este considerat normal.

Deoarece, în primele zile după debutul infarctului miocardic, defectul de perfuzie pe imaginile scintigrafice este indus nu numai de necroză ci şi de ischemia şi de edemul perinecrotic, autorii recomandă folosirea cu maximum de acurateţă a metodei după primele 6—7 zile. Metoda s-a dovedit utilă şi în diagnosticul diferenţial al bolnavilor cu infarct miocardic transmural faţă de cei cu durere toracică atipică şi aspect normal la coronarografie.

Cercetări corelative au evidenţiat, la bolnavii cu infarct transmural unic, o relaţie lineară foarte bună ($r'=0,86$) între valorile CK-MB serice şi mărimea infarctului determinată prin planimetria computerizată a defec-



Scanned with OKEN Scanner

tului imaginii scintigrafice cu $^{201}Tl$ efectuată la 4 săptămîni după debutul infarctului (Kadota şi colab., 1983).

## 2.7. POSIBILITĂŢI PRIVIND LIMITAREA EFECTELOR ISCHEMIEI MIOCARDICE ACUTE

Mijloacele terapeutice convenţionale (clasice) şi moderne utilizate în primele 48—72 ore după debutul clinic al IMA vizează, în principal, următoarele direcţii :

— ameliorarea disfuncţiei pompei cardiace prin limitarea extinderii necrozei şi, implicit, a suferinţei miocardului ischemic viabil, de la periferia zonei de necroză ;

— redresarea hemodinamică în vederea asigurării unei perfuzii tisulare eficiente ;

— combaterea eventualelor complicaţii inaugurale (insuficienţa ventriculară stîngă acută, insuficienţa cardiacă congestivă, şocul cardiogen, tulburări de ritm sau de conducere severe etc.) ;

— prevenirea apariţiei unor complicaţii ulterioare fazei iniţiale.

### 2.7.1. OXIGENOTERAPIA. CONSIDERAŢII FIZIOPATOLOGICE

Administrarea oxigenului normobar prin sondă endonazală sau prin mască constituie, după majoritatea autorilor, unul din primele gesturi terapeutice în perioada iniţială a infarctului miocardic acut. Cu toate acestea, sînt semnalate încă controverse asupra oportunităţii aplicării oxigenoterapiei. Cercetări în acest sens au arătat că, deşi presiunea parţială a $O_2$ arterial creşte de aproape cinci ori în timpul inhalării de $O_2$ 100 % normobar, aceasta determină diminuarea fluxului sanguin coronar consecutiv vasoconstricţiei arteriale coronare (Lammerant şi colab., 1969 ; Ganz şi colab., 1972). În acelaşi timp, hiperoxia arterială produce bradicardie, scăderea forţei contractile a miocardului (Ishikawa şi colab., 1974a ; Ishikawa şi colab., 1974b) şi reducerea debitului cardiac (Gilmour şi colab., 1973). Efectele menţionate mai sus nu sînt influenţate de nevoia de oxigen a miocardului ischemic (Ishikawa şi colab., 1980) şi nici de denervarea experimentală a cordului.

Cercetări recente (Ishikawa şi colab., 1983) au elucidat mecanismul prin care hiperoxia induce efectele inotrop- şi cronotrop-negative, demonstrînd că acestea sînt consecinţa deprimării activităţii simpatice medulosuprarenale datorită creşterii $PaO_2$.

În contextul acestor fenomene, aparent paradoxale, demonstrate experimental, numeroase studii clinice au evidenţiat totuşi unele efecte benefice ale oxigenoterapiei, ca de exemplu : creşterea pragului de apariţie a durerii anginoase la bolnavii coronarieni (Horvat şi colab., 1972), reducerea frecvenţei aritmiilor ventriculare (Ashfield şi Gavey, 1969), scăderea ratei mortalităţii (Thurston şi colab., 1973) şi reducerea denivelării segmentelor ST (Madias şi colab., 1976) la bolnavii cu infarct miocardic acut. De asemenea, studii experimentale efectuate pe cîini au arătat că inhalarea de $O_2$ 100 % previne eliberarea creatinfosfokinazei din miocardul ischemic, după ocluzia acută a arterei coronare (Maroko şi colab., 1975).



Scanned with OKEN Scanner

De aceea, se poate afirma actualmente că oxigenoterapia normobară influenţează favorabil evoluţia clinică a bolnavilor cu infarct miocardic acut, foarte probabil ca urmare a reducerii consumului (necesarului) de oxigen al miocardului, consecinţă a efectelor sale inotrop- şi cronotrop-negative şi de reducere a volumului ventriculului stîng (Ishikawa şi colab., 1984).

Pe baza experienţei proprii şi a datelor furnizate de numeroase studii clinice considerăm că, în cadrul măsurilor terapeutice complexe instituite de urgenţă, oxigenoterapia este utilă, contribuind la ameliorarea condiţiei funcţionale miocardice şi, implicit, a prognosticului imediat al bolnavilor cu infarct miocardic acut.

### 2.7.2. TROMBOLIZA CORONARIANĂ

Ocluzia totală sau subtotală a arterei coronare beneficiază actualmente de un tratament complex, medical şi chirurgical, în cadrul căruia terapia trombolitică enzimatică administrată intracoronar sau intravenos vizează reperfuzarea (recanalizarea) vasului obstruat şi ameliorarea consecutivă a suferinţei miocardice induse de ischemia acută.

#### 2.7.2.1. Reperfuzarea spontană

Fibrinoliza constituie etapa finală a procesului complex al hemostazei. În reglarea sa sînt implicate interacţiunile moleculare specifice ce au loc între activatorul de origine tisulară (perete vascular) al plasminogenului şi fibrină, între plasminogen şi fibrină şi între plasmină şi $\alpha_2$-antiplasmină.

În absenţa fibrinei, activatorul tisular al plasminogenului are o afinitate slabă pentru plasminogen dar, cînd în lumenul vascular se formează un trombus de fibrină, activatorul plasminogenului se fixează pe fibrină, iar afinitatea plasminogenului pentru acest complex binar creşte foarte mult. În mod deosebit, fibrina creşte concentraţia plasminogenului local prin crearea unei interacţiuni adiţionale între activatorul tisular al plasminogenului şi plasminogen, rezultînd o activare eficientă a plasminogenului pe suprafaţa fibrinei. Plasmina astfel formată îşi exercită acţiunea ei litică asupra fibrinei, dizolvînd trombusul. În practica clinică, în unele cazuri de obstrucţii arteriale, trebuie luată în consideraţie şi această posibilitate de lizare a trombusului fără intervenţia vreunui agent terapeutic.

Cercetări din ultimul deceniu (Davis şi colab., 1976; De Wood şi colab., 1980; Gann, 1982) menţionează, la 82—97 % din bolnavii decedaţi de infarct miocardic acut şi la cei investigaţi coronarografic în primele ore de la debutul infarctului, prezenţa unui trombus ocluziv.

Studiul de la Göttingen, desfăşurat pe parcursul a patru ani (1977—1980), a confirmat coronarografic la unii bolnavi cu ocluzie totală sau subtotală, trataţi cu medicaţie convenţională, reperfuzarea vasului prin liza spontană a trombusului şi ameliorarea consecutivă a funcţiei ventriculului stîng (Rentrop, 1983; Rentrop şi colab., 1984). În acest sens, Rahimtoola (1983) aduce dovezi că, la astfel de bolnavi, efectele trombolizei spontane pot fi mai corect apreciate, procentul recanalizărilor fiind mai mare, dacă coronarografia se efectuează ceva mai tîrziu şi nu în primele 6 ore de la debutul infarctului. Autorul crede că acest fenomen biolo-



Scanned with OKEN Scanner

gic de „autoapărare" trebuie să fie luat în considerație și în cazurile care beneficiază de administrarea precoce, în primele ore, a terapiei enzimatice trombolitice, cînd se apreciază eficacitatea acesteia.

### 2.7.2.2. Medicația trombolitică enzimatică

În 1960, Boucek și Murphy au publicat primele rezultate obținute după perfuzia intracoronară segmentară a unei substanțe trombolitice (Fibrolysin) la bolnavi cu infarct miocardic. Deși, de peste 20 de ani, streptokinaza figurează printre medicamentele folosite cu bune rezultate în tratamentul de urgență al unor boli tromboembolice (tromboza venelor profunde, embolia pulmonară etc.), utilizarea ei a intrat în atenția cardiologilor mai ales după ce, în 1974, Willcox și Schocket au efectuat pentru prima oară cu succes dezobstruarea unui grefon venos (bypass) aortocoronarian prin perfuzie selectivă cu streptokinază.

Numeroase studii clinice din ultimii ani au demonstrat că eficiența maximă a terapiei enzimatice trombolitice, indiferent de calea de administrare (intracoracor sau intravenos), se obține în primele 2—4 ore de la instalarea infarctului miocardic acut cu condiția respectării dozelor optime și a criteriilor (anatomofuncționale și clinice) de selecție a bolnavilor.

Actualmente există un consens în a considera beneficiari ai terapiei trombolitice pe acei bolnavi cu modificări ECG tipice de infarct miocardic acut transmural, neameliorate după administrarea sublinguală de 0,3 mg nitroglicerină.

Folosirea cateterismului coronar la om numai în unități strict specializate și riscurile posibile pe carc le implică această intervenție fac obligatorie obținerea prealabilă a consimțămîntului scris din partea bolnavului sau a rudelor apropiate.

2.7.2.2.1. *Perfuzia intracoronară cu streptokinază.* Înaintea aplicării perfuziei coronare selective se procedează, de regulă, la heparinizarea bolnavului și efectuarea angiografiei coronare pentru identificarea sediului ocluziei. După plasarea cateterului în imediata apropiere a obstrucției, Rentrop (1983) recomandă administrarea de nitroglicerină intracoronar sau nitrendipină sublingual pentru înlăturarea componentei coronarospastice, după care se începe perfuzia intraluminală cu streptokinază 2 000 unități/min și se continuă timp de 60—90 minute. Doza totală administrată variază între 180 000 și 360 000 U. Procedînd astfel, Rentrop și colab. (1981) au obținut repermeabilizarea vasului la 22 din cei 29 bolnavi de infarct miocardic acut. Coronarografia repetată după 25 zile a evidențiat reocluzia coronarei numai la un singur caz. Weinstein (citat de Hartzler, 1983) menționează rezultatele tratamentului cu streptokinază administrată intracoronar la un grup de 224 bolnavi cu infarct miocardic acut, în comparație cu un grup martor de 178 bolnavi tratați cu medicație clasică. În grupul tratat cu streptokinază, s-a obținut reperfuzarea coronarei la 79 % din cazuri, iar mortalitatea la 30 de zile a fost de 3 ori mai mică decît la grupul martor. Rezultate similare privind reducerea mortalității sînt relatate de Laffel și Braunwald (1984).

2.7.2.2.2. *Perfuzia intravenoasă cu streptokinază.* Deși administrarea intracoronară a streptokinazei prin catetere standard sau selective produce o tromboliză eficientă la 60—80 % din cazuri, aplicarea pe scară largă a acestui procedeu terapeutic rămîne încă dependentă, în mare măsură, de factori materiali (cost foarte ridicat) și de instruirea și formarea unor echipe



Scanned with OKEN Scanner

de medici cu o bogată experienţă în domeniu. Din aceste motive, în ultimii ani s-au încercat soluţii terapeutice care să nu necesite cateterizarea coronarelor.

În 1981, Schröder şi colab. au demonstrat prin angiografie coronară că administrarea intravenoasă a streptokinazei în doze mari (5 000 000 unităţi pe oră), în primele ore după debutul infarctului miocardic, determină o rată a reperfuziei vasului coronar comparabilă cu cea obţinută după administrarea streptokinazei intracoronar. În plus, există dovezi că reocluzia arterei coronare este mai puţin frecventă în primele 3—4 săptămîni. Rezultatele menţionate, ca şi cele ale altor autori (Collen şi Verstraete, 1983), sugerează că terapia trombolitică sistemică aplicată precoce, în doze corespunzătoare, maximizează eficacitatea, siguranţa şi aplicabilitatea acestui procedeu.

2.7.2.2.3. *Perfuzia intracoronară cu urokinază.* Administrarea urokinazei în perfuzie intracoronară (sau în sinusul Valsalva) la 242 bolnavi cu infarct miocardic acut cu diferite localizări a realizat reperfuzarea vasului la 65 % din cazuri (Kawai, 1983). Autorul atrage atenţia asupra faptului că cel mai ridicat procent de reuşită (79 %) s-a obţinut la doze cuprinse între 500 000 şi 720 000 unităţi, eficienţa trombolizei crescînd semnificativ dacă urokinaza era administrată în primele două ore de la debutul infarctului. Procentul reuşitei nu a fost influenţat de viteza de administrare a urokinazei care a variat între 3 000 şi 32 000 U/min.

Recurenţa infarctului la bolnavii trataţi cu urokinază a fost doar de 3 %, iar complicaţiile apărute (în special aritmii) au fost prezente la 6 % din cazuri.

Tromboliza intracoronară efectuată la peste 4 ore de la instalarea infarctului nu a avut efecte benefice imediate asupra perfuziei miocardice regionale, dar aceasta a apărut evident îmbunătăţită după 4 săptămîni, ca dealtfel şi parametrii care oglindesc calitatea contracţiei ventriculare (Arai şi colab., 1983).

Rezultate remarcabile au fost publicate recent de Nobuyoshi (1984) care a obţinut recanalizări în peste 80 % din cazuri prin administrarea intracoronară, în primele 12 ore după debutul infarctului, a 5 mg izosorbiddinitrat şi, apoi, urokinază 120 000 U „în bolus". Dacă angiocoronarografia nu confirmă reperfuzarea vasului, autorul recomandă administrarea, în continuare, în perfuzie intracoronară (15 minute) a 240 000 U urokinază şi repetarea, la nevoie de 2—3 ori, a acestei doze.

Există încă puţine date publicate privind eficacitatea administrării intracoronare a urokinazei comparativ cu cea a streptokinazei. Un astfel de studiu comparativ, dublu-orb, randomizat, efectuat de Tennant şi colab. (1984) pe 80 de bolnavi cu infarct miocardic acut a demonstrat că procentul reperfuzării arterei coronare a fost aproape identic la bolnavii trataţi cu urokinază (60 %) faţă de cei trataţi cu streptokinază (57 %), dar complicaţiile hemoragice au apărut la un număr semnificativ mai mare de bolnavi trataţi cu streptokinază.

Mecanismul prin care streptokinaza afectează mai mult decît urokinaza procesul de fibrinoliză este încă incomplet elucidat. Bolnavii cu complicaţii hemoragice severe au avut, în majoritate, o concentraţie sub 100 mg % a fibrinogenului plasmatic. Ca urmare, s-a crezut că hipofibrinogenemia şi interferenţa sa cu procesul de agregare plachetară ar determina diateze hemoragice. Pe de altă parte, studii cu RIA sugerează că nivelul fibrinogenului plasmatic nu ar fi redus, diatezele hemoragice putînd fi



Scanned with OKEN Scanner

cauzate de posibila interacţiune a fragmentelor de fibrinogen cu heparina care a fost administrată bolnavilor înaintea cateterizării arterei coronare (Timmis şi colab., 1983). Faptul că efectul urokinazei asupra fibrinolizei sistemice este mai mic ar putea fi explicat, cel puţin parţial, prin timpul de înjumătăţire mai redus al acesteia comparativ cu al streptokinazei.

2.7.2.2.4. *Perfuzia intravenoasă cu urokinază.* Eficacitatea clinică a terapiei cu urokinază administrată intravenos în infarctul miocardic acut este încă controversată. Ca şi în cazul streptokinazei, unii autori consideră că administrarea intravenoasă este nespecifică şi necontrolabilă. Totuşi, sînt de luat în seamă rezultatele încurajatoare publicate de Takayama şi colab. (1983) care au tratat cu urokinază i.v. un grup de bolnavi cu infarct miocardic acut şi au comparat rezultatele obţinute cu cele ale unui grup martor de bolnavi netrataţi cu medicaţie trombolitică enzimatică. Autorii au administrat intravenos 600 000 U urokinază în două reprize : 72 000 U în primele 10 minute şi restul de 528 000 U la 12 şi 24 ore. Faţă de grupul martor, la bolnavii trataţi cu urokinază s-a observat o creştere semnificativă a captării $^{201}Tl$ în a 7-a zi de spitalizare comparativ cu ziua 1, o îmbunătăţire substanţială a circulaţiei colaterale în zona infarctată (62,9 % faţă de 37,5 %), frecvenţa mai redusă a dischineziilor parietale şi anevrismului ventricular (16,3 % faţă de 34,4 %) şi o rată semnificativ mai mică (3,3 % faţă de 14,4 %) a letalităţii pe durata supravegherii în unitatea coronariană.

*Confirmarea succesului terapeutic* se face : *anatomic* (evidenţa repermeabilizării coronarei la angiocoronarografia de control), *clinic* (regresia sau dispariţia durerii precordiale, îmbunătăţirea stării generale) şi *funcţional* (reducerea decalajului segmentelor ST pe ECG, micşorarea zonei de asinergie ventriculară evidenţiată la ecocardiografie şi ameliorarea funcţiei ventriculare regionale şi globale).

*Efectele benefice* ale administrării precoce a medicaţiei trombolitice enzimatice se concretizează prin : limitarea extinderii zonei de necroză, ameliorarea perfuziei miocardice în regiunea infarctată, reducerea ratei reinfarctizării şi complicaţiilor cardiace, reducerea semnificativă a letalităţii, creşterea duratei supravieţuirii şi îmbunătăţirea calităţii vieţii.

*Riscurile (complicaţiile) majore* ale terapiei enzimatice intracoronare decurg, pe de o parte, din posibilitatea ruperii vasului sau secţionării intimei în timpul manevrelor de înaintare a cateterului în arborele coronar şi, pe de altă parte, din declanşarea unor hemoragii — prin afectarea fibrinolizei — sau a unor tulburări de ritm şi de conducere ale inimii care necesită aplicarea de urgenţă a tratamentului medical sau chirurgical corespunzător.

### 2.7.3. TRATAMENTUL CU ANTICOAGULANTE

Cu peste 35 de ani în urmă, anticoagulantele au fost introduse în tratamentul fazei acute a infarctului miocardic în scopul prevenirii apariţiei complicaţiilor tromboembolice care, la acea vreme, contribuiau semnificativ la creşterea ratei letalităţii. După faza iniţială a IMA, continuarea tratamentului era argumentată de necesitatea minimalizării evoluţiei procesului trombotic care ar fi putut precipita reinfarctizarea. Unele detalii privind concepţia actuală asupra patogenezei trombozei în sistemul arterial şi venos, precum şi considerentele fiziopatologice şi farmacodinamice care stau la baza aplicării unui tratament raţional cu anticoagulante pot fi consultate în capitolul 5, pct. 5.2.6.



Scanned with OKEN Scanner

Desigur că, în perioada anilor '50, cînd complicaţiile tromboembolice ale IMA atingeau proporţii îngrijorătoare (aproximativ 20 %), eficacitatea tratamentului cu anticoagulante apărea mai convingătoare decît în jurul anilor '75, cînd numai 5 % din decesele de infarct miocardic erau atribuite tromboemboliilor secundare acestuia. Reducerea frecvenţei acestor complicaţii în ultimii ani trebuie să fie privită, în mare măsură, drept o consecinţă a mobilizării precoce a bolnavilor şi a aplicării prompte a unui tratament mai eficace privind ameliorarea disfuncţiei pompei cardiace (inclusiv a tulburărilor de ritm inaugurale) şi a perfuziei tisulare.

Actualmente, administrarea heparinei este indicată numai acelor bolnavi cu IMA care prezintă un risc crescut de apariţie a complicaţiilor tromboembolice (antecedente de infarct miocardic, fibrilaţie sau flutter atrial, infarct miocardic complicat cu insuficienţă cardiacă congestivă sau şoc cardiogen, boală varicoasă sau alte stări predispozante la tromboză). La astfel de bolnavi, Karassi (1979) recomandă, în primele 48 de ore de la debutul IMA, administrarea heparinei (300—400 mg/24 h) în perfuzie de glucoză sau în soluţie repolarizantă, cu condiţia absenţei contraindicaţiilor (HTA, diabet zaharat, boli digestive etc.). După primele 2 zile, heparina poate fi înlocuită cu anticoagulante orale (derivaţi cumarinici), cînd repausul la pat necesită a fi prelungit, sau în vederea prevenirii tromboflebitelor profunde şi al microemboliilor pulmonare.

În prezent, există un consens cvasiunanim ca bolnavii cu IMA necomplicat să nu fie trataţi cu anticoagulante. În acest sens, din datele statistice publicate de Russek (1977), reiese că, la 1 000 de cazuri de IMA necomplicat tratate cu medicaţie convenţională din care a lipsit heparina, incidenţa complicaţiilor tromboembolice a fost de 2,3 %. Autorul consideră că, în cazul folosirii heparinei în doze care să asigure o protecţie optimă, există riscul calculat de cel puţin 1 % cazuri de deces prin hemoragie.

În ultimii 5 ani, asistăm la progresele terapeutice înregistrate prin folosirea, din ce în ce mai larg răspîndită, a medicaţiei fibrinolitice cu streptokinază şi urokinază în tratamentul fazei acute a infarctului miocardic.

Protocoalele elaborate în acest sens conţin detalii şi asupra obligativităţii folosirii asociate a anticoagulantelor. Astfel, în cazul administrării intracoronare a medicaţiei fibrinolitice, se administrează heparină (5 000 U.I.) „în bolus" imediat după introducerea cateterului în artera femurală, iar după terminarea perfuziei intracoronare (cu streptokinază sau urokinază), heparina se administrează în perfuzie i.v. 15 U.I./kg-corp/oră timp de 5 zile, ajustîndu-se doza în aşa fel încît timpul parţial al tromboplastinei să fie menţinut la valori mai mari de 80 sec. După 5 zile, heparina se înlocuieşte cu warfarină în doză care să menţină timpul de protrombină la valori mai mari decît dublul valorilor de control.

Terapia cu warfarină este menţinută 3 luni, presupunînd că, în acest interval de timp, un eventual defect al intimei coronare (provocat prin manevrele de cateterism) s-a vindecat şi a devenit netrombogenic (Ganz şi colab., 1983).

În cazul administrării streptokinazei în perfuzie intravenoasă, Ganz şi colab. (1984) recomandă ca, imediat după terminarea perfuziei, heparina (40 U.I./kg-corp) să fie injectată intravenos „în bolus" şi, apoi, în doză de 15 U.I./kg-corp/oră în perfuzie i.v. timp de 3—5 zile urmărindu-se ca timpul parţial al tromboplastinei să nu scadă sub 100 sec. În continuare, heparina va fi înlocuită cu warfarină, menţinîndu-se acest tratament timp de 3 luni.



Scanned with OKEN Scanner

Din datele prezentate mai sus rezultă că, în cadrul aplicării tratamentului modern, cu fibrinolitice, al ischemiei miocardice acute, administrarea anticoagulantelor a devenit indispensabilă, obligatorie.

### 2.7.4. CONTRAPULSAȚIA CU BALON INTRAAORTIC

Una din consecințele hemodinamice ale insuficienței de pompă cardiacă din infarctul miocardic acut (IMA) este șocul cardiogen care se instalează cînd zona de necroză interesează peste 40—50 % din peretele ventriculului stîng. Incidența acestei complicații este de 10—20%, aproximativ jumătate dintre bolnavi dezvoltînd șocul cardiogen în primele 24 ore de la debutul IMA.

Din numeroasele statistici publicate rezultă că rata mortalității prin șoc cardiogen este foarte înaltă, peste 80 % din bolnavi decedînd în primele 24 de ore (Wackers și colab., 1976).

În aceste cazuri, un mijloc terapeutic deosebit de eficace s-a dovedit a fi contrapulsația cu balon intraaortic (IABP)*. Acest procedeu a fost pentru prima oară aplicat în infarctul miocardic experimental de Moulopoulos și colab. în 1962, iar la bolnavi cu șoc cardiogen secundar față de IMA de Kantrowitz și colab., în 1967. IABP îmbunătățește funcția ventriculului stîng prin ameliorarea netă a fluxului sanguin coronar diastolic și reducerea impedanței la ejecție a ventriculului stîng. Experimental s-a observat că IABP influențează favorabil metabolismul miocardic (Rosenwieg și Chattejee, 1968), dezvoltarea circulației colaterale (Jacobey și colab., 1968) și limitează extinderea necrozei ameliorînd suferința ischemică a miocardului viabil de la periferia zonei de necroză (Maroko și colab., 1972).

Aplicarea IABP la bolnavii cu șoc cardiogen, secundar infarctului miocardic acut, s-a însoțit de creșterea semnificativă a presiunii arteriale diastolice, a indexului cardiac, a indexului volumului-bătaie, indexului travaliului sistolic, gradientului presional transmiocardic, concomitent cu scăderea semnificativă a frecvenței cardiace, presiunii venoase centrale, presiunii capilare pulmonare și rezistenței periferice totale (Takano și colab., 1984).

Din experiența acumulată pînă în prezent, se consideră că, la astfel de bolnavi, efectul maxim asupra parametrilor funcționali (de performanță) ai ventriculului stîng se obține în primele 24—48 de ore după instituirea IABP.

După Leinbach și colab., (1973), bolnavii care nu prezintă după 48 de ore o ameliorare a funcției ventriculare stîngi și îndeplinesc unul sau mai multe din criteriile stabilite (presiunea arterială medie sub 60 mm Hg, presiunea capilară pulmonară peste 20 mm Hg, indexul cardiac sub 2,0 l/min/m$^2$, durere anginoasă recurentă) devin dependenți de IABP pînă în momentul stabilizării parametrilor funcționali hemodinamici la valori care să permită renunțarea la acest mijloc terapeutic.

Este semnalat faptul că, la bolnavii la care presiunea capilară pulmonară a depășit 20 mm Hg, durata dependenței bolnavului a putut fi redusă semnificativ prin asocierea IABP cu administrarea sublinguală a izosorbiddinitratului, datorită ameliorării mai rapide în timp a indicilor de performanță ai ventriculului stîng (Ida cit. de Takano și colab., 1984).

Contrapulsația cu balon intraaortic constituie un tratament rațional și eficace nu numai în cazul șocului cardiogen ci și al altor complicații ale

* *Intra-Aortic Baloon Pulsation*



Scanned with OKEN Scanner

IMA, cum sînt perforaţia de sept interventricular, regurgitaţia mitrală consecutivă disfuncţiei muşchilor pilieri etc. Se foloseşte, de asemenea, pentru protecţia circulaţiei coronariene în timpul intervenţiilor de revascularizare chirurgicală a miocardului precum şi în sindromul de „debit cardiac scăzut" ce apare după operaţiile pe cord deschis.

BIBLIOGRAFIE


AGRESS C. M., KIN J. H. C., *Evaluation of ensyme tests in the diagnosis of heart disease*, Amer. J. Cardiol., 1960, *6*, 641.

ALBERT N. R., GORDON M. A., *Myofibrilar adenosine triphosphatase activity in congestive heart failure*. Amer. H. Physiol., 1962, **202**, 940.

ARAI H., NAKA M., TSUJI K., SHIBUYA M., *Effects of intracoronary thrombolysis (ICT) on the regional ventricular wall motion and perfusion*, Jap. Circul. J., 1983, **47**, 902.

ASHFIELD R., GAVEY C. J., *Severe acute myocardial infarction treated with hyperbaric oxygen. Report on forty patients*. Postgrad. Med. J., 1969, **45**, 648.

BAITĂ N., *Rolul medicaţiei în protecţia şi limitarea zonei de necroză din ischemia miocardică acută*, Prod. Farm., sept. 1984, p. 71.

BALTĂ N., CIPLEA AL., BORDEIANU A., BOROŞ R., CHIŞ R., METZ L., GHIZARI E., SUHACIUGH., DANELIUC E., LAKY D., STOICESCU N., *Experimental researches regarding the metabolic changes determined by the prolonged exposure to light or by keeping in darkness*, Rev. roum. Morphol. Embryol. Physiol., Physiologie, 1982, **19**, 169.

BLEIFELD W., MATHEY D., HANRATH P., BUSS H., EFFERT S., *Infarct size estimated from serial creatine phosphokinase in relation to left ventricular hemodynamics*. Circulation, 1977, **55**, 303.

BOUCEK R. J., MURPHY W. P., *Segmental perfusion of the coronary arteries with fibrolysin in man following a myocardial infarction*. Amer. J. Cardiol., 1960, **26**, 525.

BRAUNWALD E., SOBEL B. E., *Myocardial ischemia. Biochemical and functional considerations*, în *Heart Disease*, Beaunwald E. (Ed.), W. B. Saunders, Phyladelphia, 1980.

BRICKNELL O. L., OPIE L. H., *Effects of substrates on tissue metabolic changes in the isolated rat heart during underperfusion and on release of lactate dehyerogenase and arrhythmias during reperfusion*, Circul. Res., 1978, **43**, 102.

BUROW R. D., POND M., SCHAFER A. W., BECKER L., *"Circumferential profiles" : A new method for computer analysis of thallium-201 myocardial perfusion images*, J. Nucl. Med., 1979, **20**, 771.

CARP C., ILIESCU M., STĂNCIOIU N., FOTIADE B., *Despre o integrare a tratamentului medical şi chirurgical de revascularizaţie în cardiopatia ischemică*, Prod. Farm., oct. 1982, 7.

CASE R. B., *Ion alterations during myocardial ischemia*, în *Metabolism of the hypoxic and ischaemic heart*, P. Moert and Z. Fejfar (eds), Karger Verlag, Basel-München-Paris-London-New York-Sydney, 1972.

CASHIN W. L., SANMARCO M. E., NESSIM S. A., BLANKENHORN D. H., *Accelerated progression of atherosclerosis in coronary vessels with minimal lesions that are bypassed*, New Engl. J. Med., 1984, **311**, 824.

CHIŢIMIA S., GROZA P., *Modified gravitational field and lactate dehydrogenase activity*, Rev. roum. Morphol. Embryol. Physiol., Physiologie, 1982, **19**, 161.

COLLEN D., VERSTRAETE M., *Systemic thrombolytic therapy of acute myocardial infarction?* Circulation, 1983, **68**, 462.

COVELL J. W., POOL P. E., BRAUNWALD E., *Effects of actualy induced ischemic heart failure on myocardial high energy phosphate stores*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1967, **124**, 126.

DAVIS M. J., WOOLF N., ROBERTSON W. B., *Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi*, Brit. Heart J., 1976, **38**, 659.

DECKER R. S., POOL A. R., WILDENTHAL K., *Altered distribution of lysosomal cathepsin D in ischemic myocardium*, J. Clin. Invest., 1977, **59**, 911.

DECKER R. S., WILDENTHAL K., *Segmential lysosomal alterations during cardiac ischemia (II), Ultrastructural and cytochemical changes*, J. Lab. Invest., 1978, **38**, 662.




Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 3

# VALOAREA TESTĂRII LA EFORT FIZIC ÎN DIAGNOSTICUL ȘI PROGNOSTICUL CARDIOPATIEI ISCHEMICE

Testarea la efort se bazează pe premisa că eventuala ischemie miocardică indusă de efort, expresie a incapacității fluxului sanguin coronar de a satisface nevoile de irigare ale miocardului, poate fi detectată prin mijloace obiective, furnizînd astfel informații utile în diagnosticul și prognosticul coronaropatiilor.

Încă din 1933, Goldhamer și Schere (citați de Sheffield, 1980) au introdus proba de efort în diagnosticul coronaropatiilor, individualizînd puterea efortului prestat în funcție de starea pacientului, dar, cu cîțiva ani înainte (1928—1930), Master elaborase cunoscutul său *step-test* care permitea urmărirea modificărilor electrocardiogramei imediat după încetarea efortului. Ulterior, metodologia testării la efort s-a perfecționat și modificat, în prezent folosindu-se tehnici evoluate de recoltare și monitorizare, în timpul efortului, a parametrilor electrocardiografici și hemodinamici.

## 3.1. COSTUL ENERGETIC AL EFORTULUI FIZIC. MODALITĂȚI DE EVALUARE

Condiția fizică sau capacitatea fizică a unui individ poate fi măsurată în unități fizice sau fiziologice, unități care exprimă relațiile ergometrice dintre organismul uman și efortul fizic. Rata eficienței „motorului biologic" nu depășește de obicei 20—25 %. Astfel, un efort de 75 w necesită un consum de oxigen de 1 l/minut ; datele termodinamice arată că 75 w corespund unei kilocalorii, iar calorimetria arată că arderea unui litru de oxigen produce (sau are nevoie) de 4,825 Kcal. De aici reiese clar că rata eficienței cuplului ergometric uman este de 1 împărțit la 4,825, ceea ce corespunde cu aproximativ 20 %.

Unitățile de măsură fizice sînt *watt*-ul ca unitate de putere și *joule*-ul (Kgm), ca unitate de lucru mecanic. Unitățile fiziologice de măsură sînt ml $O_2$/min sau ml $O_2$/min/kg-corp și multiplul ratei metabolice de bază (3,5 ml $O_2$/min/kg-corp). Autorii anglosaxoni utilizează în locul ratei metabolice de bază „mets"-ul, care este puțin mai mare decît rata metabolică de bază la bărbați (Lange-Andersen și colab., 1971 ; Lange-Andersen și colab., 1978).

Unitățile de măsură fizică sau fiziologică a efortului exprimă o relație directă între efort și răspunsul cardiovascular numai într-o stare stabilă, de echilibru. Atunci cînd la un anumit prag de efort nu se obține o reacție



Scanned with OKEN Scanner

stabilă a aparatului cardiovascular, înseamnă că s-a depășit capacitatea de efort (maximă sau limitată de simptomatologie).

La un om sănătos, sfîrșitul testului de efort corespunde întotdeauna încărcării maximale (sau submaximale) pentru o frecvență cardiacă predeterminată : 220 — vîrsta pentru frecvență cardiacă maximă și 200 — vîrsta pentru frecvența cardiacă submaximală. La bolnavii cardiovasculari, de multe ori sfîrșitul testului de efort este dat de apariția simptomatologiei clinice subiective sau obiective (*symptom-limited exercise test* — probă de efort limitată de simptome).

Ținînd cont de procedurile și metodele particulare și specifice ale probelor de efort, se poate stabili pentru fiecare treaptă de efort (de încărcare) un nivel corespunzător, direct proporțional cu consumul de oxigen, care poate fi exprimat fie în ml de $O_2$/min/kg-corp, fie în multipli ai metabolismului bazal (sau cum s-a amintit, după nomenclatura anglosaxonă, în *mets*). Actualmente, în general cele mai multe laboratoare de testare a capacității de efort utilizează profilul încărcării treptate cu 25 sau 30 w, după recomandările comitetului de experți OMS și al Consiliului de reabilitare al Societății internaționale de cardiologie.

Stabilirea capacității de efort și încadrarea subiectului testat într-o categorie dată a aptitudinilor sale fizice și a posibilităților de adaptare ale aparatului cardiovascular la diverse grade de solicitări poate fi făcută utilizînd diverse nomograme, cum este de exemplu cea utilizată de către noi (fig. 3.1).

Pentru fiecare nivel de efort realizat în cursul testării corespunde ergometric un anumit nivel permisibil de activități. Utilizînd tabele de cheltuieli energetice pentru diversele activități profesionale sau din timpul liber, putem da bolnavului cardiovascular recomandări precise în legătură cu practicarea exercițiilor fizice și a eforturilor pe care le poate face. În tabelul 3.1, ilustrăm cîteva din categoriile de activități în funcție de cheltuielile energetice, iar în tabelul 3.2, consumul de calorii/min la persoane de vîrstă mijlocie, cu înălțime și greutate medie, în diferite circumstanțe.

## 3.2. APRECIEREA SUFERINȚEI MIOCARDO-CORONARIENE PRIN TESTAREA LA EFORT FIZIC

Faptul că, în repaus, poate exista un grad avansat de obstrucție coronariană fără semne clinice și electrocardiografice de ischemie miocardică și că majoritatea parametrilor care definesc funcția cardiovasculară nu au decît o slabă semnificație predictivă privind comportarea inimii la efort pledează pentru utilizarea testării la efort în decelarea suferinței ischemice a miocardului și aprecierea posibilităților adaptative ale fluxului coronar la necesitățile metabolice crescute ale miocardului.

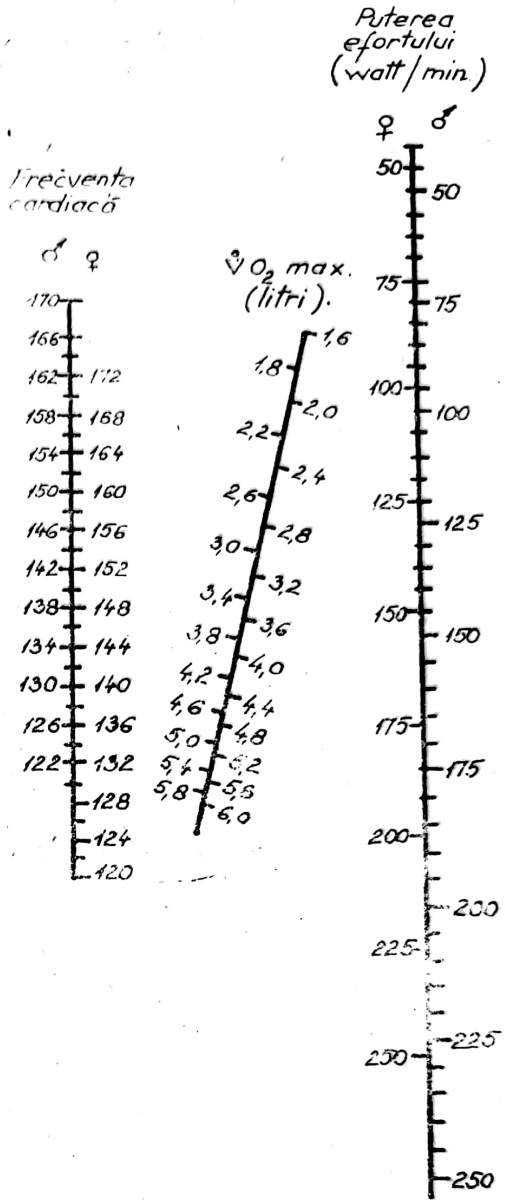
În repaus, consumul de oxigen al miocardului ($M\dot{V}O_2$) este de 25—30 ml/min, adică aproximativ 11 % din consumul total de $O_2$ al organismului ; în condiții de efort, $M\dot{V}O_2$ poate ajunge și depăși 150 ml/min.

Atît la omul sănătos, cît și la coronaropat, adaptarea miocardocoronariană în vederea satisfacerii necesarului de $O_2$ al miocardului se face prin două mecanisme : creșterea extracției de oxigen din sînge și diminuarea rezistenței coronariene. În repaus, extracția de $O_2$ din sînge a miocardului este de aproximativ 70 %, adică 14 vol. $O_2$ la 100 ml sînge. În condiții



Scanned with OKEN Scanner

Fig. 3.1. — Nomogramă pentru determinarea indirectă a capacității aerobe maxime ($\dot{V}O_2$ max.).




*Tabelul 3.1*

**Cheltuieli energetice necesare în diverse circumstanțe și profesii**

| Activitatea | | Consum $l.O_2$/min | Kcal/min | Echivalent MB |
|---|---|---|---|---|
| Repaus | Culcat | 0,25 | 1,25 | 1 |
| | Șezînd | 0,30 | 1,60 | 1,20 |
| | În picioare | 0,35 | 1,75 | 1,40 |
| Plimbare | 3km/h | 0,70 | 3,50 | 2,80 |
| | 5km/h | 1,10 | 5,50 | 4,40 |
| | 7km/h | 1,90 | 9,50 | 7,60 |
| Profesie | Funcționar birou | 0,50—0,75 | 2,50—3,75 | 2,0—3,0 |
| | Muncitor industrial | 0,10—1,0 | 2,50—5 | 2,0—4,0 |
| | Miner | 1,0—2,2 | 5,0—11,0 | 4,0—9,0 |

MB, metabolism bazal



Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 3.2*

**Consumul de calorii pe minut, valabil pentru persoane de vîrstă înălțime și greutate medie**

| | |
|---|---|
| Somn 1,1 | Urcat scări 18,5 |
| Stat întins, treaz 1,3 | Golf 5,6 |
| Stat în șezut 1,4 | Tenis 6,5 |
| Stat în picioare 1,5 | Ciclism 5 MPH 5,3 |
| Stat în picioare cu activitate ușoară 2,6 | Ciclism 10 MPH 8,6 |
| | Ciclism 14 MPH 12,8 |
| Gospodărie sau alte activități 4,0 | Gimnastică suedeză 7,0 |
| Dans 3,7 | |
| Plimbare 2 MPH* 4,4 | Ski 11,1 |
| Plimbare 3 MPH 5,6 | Alergare 14,4 |
| Plimbare 4 MPH 6,9 | Înot pe spate/față 9,7 |
| Vîslit 7,4 | Înot crowl 14,4 |

* MPH = mile pe oră = 1,609 km/oră

de efort, extracția oxigenului crește destul de puțin, pînă la 85 %, nefiind acoperită nevoia în $O_2$ a miocardului. În această situație, celălalt mecanism compensator intervine eficient, adică rezerva coronariană care suplimentează debitul coronarian prin coronarodilatație. La coronaropați, prin creșterea rezistenței coronariene consecutivă îngustării (stenozei) lumenului arterelor coronare, posibilitățile adaptative ale rezervei coronariene în efort sînt cu atît mai limitate cu cît factorul ocluziv este mai accentuat și interesează teritorii coronariene mai întinse. Ca urmare, nevoile de $O_2$ ale miocardului în efort sînt necompensate și apare astfel, suferința ischemică.

### 3.2.1. OBIECTIVELE TESTULUI DE EFORT

1. Primul obiectiv este determinarea capacității funcționale aerobe, a consumului maxim de oxigen ($\dot{V}O_2$ max). Prin capacitate (putere) maximă aerobă înțelegem travaliul muscular ce poate fi efectuat cu aprovizionare adecvată de oxigen, care permite menținerea unui regim stabil al parametrilor funcționali modificați de efort. Diferența dintre valoarea $\dot{V}O_2$ max găsită și cea teoretică definește „deficitul funcțional aerobiotic" *(Functional Aerobic Impairment)*. Acesta măsoară severitatea modificărilor funcționale ale bolii cardiovasculare, element important de prognostic. Testările repetate la același pacient pot evalua cantitativ efectele tratamentului complex la reabilitare. La bolnavii cu cardiopatii ischemice factorul miocardic limitează efortul înainte de a se atinge $\dot{V}O_2$ max. În această situație, nivelul maxim al consumului de oxigen este apreciat după așa-numitul „consum de oxigen limitat de simptome" (*Symptom-Limited Oxygen Intache*) (Bruce, 1971).

2. Al doilea obiectiv este evaluarea răspunsului cardiovascular la efort. Aceasta se realizează prin urmărirea frecvenței cardiace (FC) și a tensiunii arteriale (TA) în repaus și efort.

3. Al treilea obiectiv este aprecierea relației dintre necesitățile crescînde în oxigen ale miocardului în efort și posibilitatea circulației coronariene de aprovizionare. Acest obiectiv se realizează prin urmărirea modifi-



Scanned with OKEN Scanner

cării segmentului ST pe electrocardiogramă. Bruce şi Hornstern (1969) au evidenţiat corelaţia strînsă între mărimea subdenivelării segmentului ST şi dublul produs (FC × TA sistolică), ultimul fiind indicator util care exprimă nevoile miocardului în oxigen.

4. Al patrulea obiectiv este considerarea testului de efort ca o importantă extindere a istoriei clinice şi a examinării fizice a pacientului; testul de efort este mai informativ decît examenul fizic în repaus la bolnavii cu cardiopatie ischemică. Examinarea imediat după efort poate arăta o modificare a zgomotelor inimii (modificări ale forţei contractile), apariţia unui suflu sistolic (disfuncţie a muşchilor papilari), galop (creşterea presiunii diastolice a ventriculului stîng).

### 3.2.2. INDICAŢIILE TESTĂRII LA EFORT FIZIC

Testarea la efort fizic este indicată în :

— diagnosticul durerii toracice, chiar şi atunci cînd aceasta este tipic anginoasă, în vederea stabilirii atitudinii terapeutice imediate (medicamentoasă sau chirurgicală, în funcţie de riscul complicaţiilor) ;

— evaluarea pragului de apariţie a ischemiei la pacienţii cu angor pectoris necomplicat ;

— aprecierea efectelor benefice ale medicaţiei vasodilatatoare, betablocante, antiaritmice etc. şi a tratamentului chirurgical (pontaj aortocoronarian etc.) asupra parametrilor funcţionali cardiovasculari ;

— instituirea şi ghidarea individualizată a programului de reabilitare după infarct miocardic ;

— măsurarea capacităţii de efort fizic şi obiectivarea efectelor produse de îmbunătăţirea în timp, prin antrenament, a acesteia ;

— depistarea precoce a cardiopatiei ischemice la persoane asimptomatice care însumează anumiţi factori de risc (hipercolesterolemie, hiperlipidemie, creşterea concentraţiei lipoproteinelor cu densitate înaltă, hiperglicemie, HTA, fumat, vîrstă etc.).

### 3.2.3. CONTRAINDICAŢIILE TESTĂRII LA EFORT FIZIC

*Majore* : insuficienţa cardiacă congestivă ; infarctul miocardic sau miocardita recentă (4—6 săptămîni) sau alte simptome sau semne ECG care pledează pentru angor de decubit, agravarea sau evoluţia cardiopatiei ischemice ; bolile infecţioase acute, starea febrilă, dezechilibre hidroelectrolitice, metabolice, embolii pulmonare recente.

*Relative* : stenoza aortică ; HTA severă ; hipertensiune arterială pulmonară ; sindromul WPW, blocul complet de ramură stîngă, blocul A—V gr. II→III, flutterul atrial, fibrilaţia atrială cu ritm ventricular > 100/min ; activitatea ectopică ventriculară repetitivă ; anevrismul ventricular ; anemia severă ; tulburări locomotoare.

### 3.2.4. METODOLOGIA TESTĂRII LA EFORT

Înaintea prestării probei de efort se vor efectua anamneza (axată pe suferinţa cardiovasculară), examenele clinic (ascultarea inimii), biologic, radiologic şi electrocardiograma de repaus în cele 12 derivaţii clasice, o



Scanned with OKEN Scanner

bipolară toracică (Bruce, Pescador) și, eventual, electrocardiograma ortogonală Frank în decubit dorsal, ortostatism și după hiperventilație. Subiectul va fi informat despre indicațiile testului, detalii de tehnică a testării, apariția unor eventuale incidente și, în final, i se va lua consimțământul scris.

*Condițiile* pentru efectuarea efortului : subiectul să se afle *à jeun* sau cel puțin la două ore după un prînz ușor, fără ingerare de alcool și cafea și fără să fi fumat ; proba să fie efectuată la cel puțin 24 ore după un efort intens ; temperatura ambiantă să fie de 18—22°C, iar umiditatea relativă 60%.

Este recomandabilă întreruperea tratamentului digitalic (cu o săptămînă înaintea testării), diuretic și sedativ.

*Dotare tehnică* : electrocardiograf cu cel puțin 3—6 canale cu frecvență de răspuns 0,1 Hz, cu impedanță înaltă a amplificatorului, pentru a împiedica distorsiunea de joasă frecvență a segmentului ST ; osciloscop ; tensiometru ; defibrilator ; sursă de $O_2$ ; medicație de primă urgență ; echipă medicală calificată (medic + cadru mediu) ; posibilități de acordare a unei asistențe medicale de urgență.

Orice probă de efort fizic folosită în explorarea clinică cardiologică trebuie să satisfacă următoarele *criterii* (Sotobata și colab., 1981) : efortul trebuie să angreneze grupe mari musculare (de exemplu mușchii membrelor inferioare) ca să impună inimii un stres suficient de intens ; puterea efortului să fie cuantificată ; proba de efort să fie reproductibilă și repetabilă ; să fie tolerată de toți subiecții examinați ; eficiența mecanică a efortului să fie relativ constantă ; pe durata efortului, ECG și TA trebuie să fie monitorizate, nu numai pentru securitatea celui examinat, ci și pentru îmbunătățirea informațiilor în scop diagnostic.

Principalii *factori* de care depinde valoarea diagnostică a modificărilor ECG survenite în cursul testelor de efort sînt : intensitatea (puterea) efortului prestat ; sistemul de înregistrare ECG folosit (numărul și felul derivațiilor) ; criteriile ECG de validare a pozitivității testului ; prezența sau absența înregistrărilor ECG în timpul efortului ; caracteristicile populației testate (simptomatică sau asimptomatică, sexul, prevalența și severitatea coronaropatiei etc.).

### 3.2.4.1. Alegerea tipului de efort

Efortul fizic poate fi efectuat pe scăriță, bicicletă ergometrică sau covor rulant. Puterea efortului este, în mod obișnuit, exprimată în watt sau kgm/min. Se folosesc eforturi unistadiale și multistadiale.

În practica curentă, estimarea capacității aerobe de efort fizic se face prin :

I. metode de determinare directă a consumului maxim de oxigen : spiroergometrie ;

II. metode de determinare indirectă a consumului maxim de oxigen, după modificările frecvenței cardiace :

a) în cursul efortului : testul Wahlund-Sjöstrand ($PWC_{170}$ = capacitatea de efort fizic pentru frecvența cardiacă de 170 b/min) ; testul Hollmann ($PWC_{130}$) ; testul Pitteloud ;

b) în perioada de revenire : proba Martinet ; proba Lian ; proba Harvard ; proba Letunov etc.



Scanned with OKEN Scanner

Date concludente privind capacitatea aerobă maximă furnizează numai testele menționate în grupele I și IIa. Utilitatea testelor din grupa a II-a rezultă din constatarea că de-a lungul unor trepte de efort succesiv crescute, cu durată de cel puțin 5 minute fiecare, valorile $\dot{V}O_2$ și ale frecvenței cardiace evoluează paralel, în special între limitele de frecvență cardiacă 130—170 b/min. Cunoscînd travaliul prestat în efort (exprimat în kgm/min) și frecvența cardiacă, se poate calcula valoarea indirectă a $\dot{V}O_2$ max cu ajutorul nomogramei Åstrand-Ryhming (1954) și a nomogramei prezentate de noi (fig. 20).

Testarea la efort unistadial impune efectuarea unui lucru mecanic prestabilit, pe o durată de timp fixă (de exemplu, testul Master simplu sau dublu). Acest tip de efort nu poate cuantifica capacitatea de efort a subiectului, ci estimează doar dacă capacitatea acestuia este mai mare sau mai mică decît cheltuiala energetică impusă de efortul prestat.

Testarea la efort multistadial (multifazic), folosind un protocol adecvat de defășurare pe covorul rulant, cicloergometru sau scăriță, asigură o creștere treptată a gradului de dificultate și astfel face posibilă obiectivarea cantitativă a capacității de toleranță la efort a subiectului.

Studii populaționale pe termen lung (Froelicher și colab., 1976) au demonstrat superioritatea evidentă a testelor de efort multistadiale asupra testului Master în *screening-ul* persoanelor asimptomatice pentru depistarea cardiopatiei ischemice.

În cadrul Spitalului clinic Fundeni, Clinica de Cardiologie preventivă și reabilitare — stație pilot OMS — folosește testarea la efort pe cicloergometru în trepte succesive cu durata de 5 min, începînd cu 25w și crescînd ulterior puterea efortului cu 25w la fiecare nouă treaptă de efort. Testările făcute de noi, cu trepte de efort de diferite durate, arată că pentru cei ce efectuează prima testare sînt mai convenabile treptele de 3 min din punct de vedere al oboselii musculare, dar au dezavantajul de a nu putea obține starea stabilă necesară aprecierii consumului maxim de oxigen (Orha și colab., 1978).

Majoritatea autorilor străini folosesc ca teste de efort specific protocoalele lui Bruce, Naughton-Balke și Sheffield.

Protocolul Bruce utilizează covorul rulant și se desfășoară în 7 stadii succesive, conform tabelului de mai jos :

*Tabelul 3.3*

**Protocolul Bruce destinat testării capacității de efort**

| Stadiul | Viteza (mile/oră) | Panta (% grade) | Durata (min) |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,7 | 10% | 3 |
| 2 | 2,5 | 12% | 3 |
| 3 | 3,4 | 14% | 3 |
| 4 | 4,2 | 16% | 3 |
| 5 | 5,0 | 18% | 3 |
| 6 | 5,5 | 20% | 3 |
| 7 | 6,0 | 22% | 3 |

Efortul este continuat pînă ce subiectul atinge frecvența cardiacă maximă sau 90% din aceasta, bineînțeles dacă nu apar simptome limitante care să oblige întreruperea efortului. Pentru testele submaximale,



Scanned with OKEN Scanner

recomandate de grupurile de experţi OMS pentru coronarieni, se întrerupe testarea la 70 % din FC maximă, corespunzător vîrstei şi sexului respectiv.

În timpul efortului, cel puţin o dată la fiecare nivel (treaptă) şi după încetarea lui (din 2′ în 2′ pînă la stabilizare), se înregistrează electrocardiograma.

Pentru acurateţea înregistrărilor în timpul efortului, pielea trebuie pregătită meticulos — părul ras, pielea degresată cu alcool sau acetonă, abraziunea pielii prin frecare cu un tifon uscat pînă la eritem — aceasta ducînd la reducerea impedanţei epidermei.

*Tabelul 3.4*

**Valorile frecvenţei cardiace maxime teoretice (FC max) în funcţie de sex şi vîrstă**

| | Sex | Vîrsta (ani) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 |
| FC max | M | 193 | 191 | 189 | 187 | 184 | 182 | 180 | 178 |
| 90 % din FC max | M | 173 | 172 | 170 | 168 | 166 | 164 | 162 | 160 |
| 70 % din FC max | M | 135 | 134 | 132 | 130 | 129 | 127 | 126 | 125 |
| FC max. | F | 190 | 185 | 181 | 177 | 172 | 168 | 163 | 159 |
| 90 % din FC max | F | 171 | 176 | 163 | 159 | 155 | 151 | 147 | 143 |
| 70 % din FC max | F | 133 | 129 | 127 | 124 | 120 | 118 | 114 | 111 |

### 3.2.4.2. Criteriile de întrerupere a efortului

Dacă proba urmăreşte confirmarea diagnosticului de cardiopatie ischemică la un subiect cu dureri toracice de tip anginos şi a cărui ECG de repaus este normală, apariţia semnelor sugerînd ischemia miocardică reprezintă momentul întreruperii efortului.

Pentru cazul în care nu apar modificări ECG de tip ischemic, grupul de experţi ai OMS au elaborat următoarele criterii de întrerupere a efortului înaintea atingerii frecvenţei cardiace maxime :

A. *Criterii obiective* (electrocardiografice) : tulburări de ritm paroxistice, ventriculare sau supraventriculare, extrasistole ventriculare precoce, în salve, politope, tulburări de conducere (bloc de ramură stîngă, bloc atrioventricular). Subdenivelarea segmentului ST peste 0,2 mV impune o supraveghere atentă. Dacă testul se practică cu scop diagnostic, apariţia subdenivelării de 0,2 mV indică un test pozitiv, deci impune oprirea testului. La bolnavii cu alterări cronice ale fazei de repolarizare (ST-T) în repaus (bolnavii digitalizaţi, hipertrofie ventriculară stîngă, bloc de ramură, WPW etc.) acestea se accentuează în timpul efortului, chiar dacă există sau nu ischemie. La aceşti bolnavi, testul de efort în scop diagnostic este pozitiv dacă modificarea se accentuează cu cel puţin 0,5 mm faţă de repaus şi dacă ritmul ventricular depăşeşte 110/min (Redwood şi colab., 1966) sau dacă depăşeşte 1 mm (Linhart, 1975). Dacă testul se face în scopul evaluării capacităţii funcţionale maximale, subdenivelarea segmentului ST de 0,2 mV în lipsa durerii nu este considerată ca un criteriu de oprire a testării (Aronov şi colab., 1976 ; Broustet şi colab., 1972 ; Linhart, 1975 ; Orha şi Apetrei, 1972 ; Popov şi colab., 1976).

B. *Criterii subiective* : dureri anginoase ce cresc în intensitate, cu sau fără modificări electrocardiografice ; oboseală marcată, generală sau locală (musculară) ; claudicaţie intermitentă.



Scanned with OKEN Scanner

### 3.2.4.3. Urmărirea bolnavului după proba de efort

Se va evita răcirea rapidă a corpului, sfătuind bolnavul să pedaleze în continuare 1—3 min, la nivelul zero. Se urmăresc FC, TA şi electrocardiograma imediat după efort şi în minutele 2, 5, 10 pentru a se aprecia revenirea la parametrii dinainte de efort şi pentru a se putea preveni eventualele accidente din această fază. Dacă intraefort apar modificări, bolnavul va fi supravegheat pînă la revenirea completă.

## 3.2.5. ALEGEREA SISTEMULUI OPTIM DE ÎNREGISTRARE A ELECTROCARDIOGRAMEI

În practica clinică curentă se folosesc patru tipuri diferite de înregistrare a electrocardiogramei în efort :

— una sau mai multe conduceri precordiale bipolare ;

— sistemul cu 12 derivaţii modificat, în sensul că electrozii periferici se plasează pe trunchi ;

— sistemul ortogonal cu trei derivaţii şi

— derivaţii precordiale unipolare multiple (*precordial mapping system*).

Pentru înregistrarea derivaţiilor ECG bipolare, se utilizează ca electrod pozitiv V5, electrodul negativ fiind plasat fie pe frunte, pe manubrium, pe hemitoracele drept corespunzător $RV_5$, fie pe spate în dreptul scapulei (fig. 3.2).

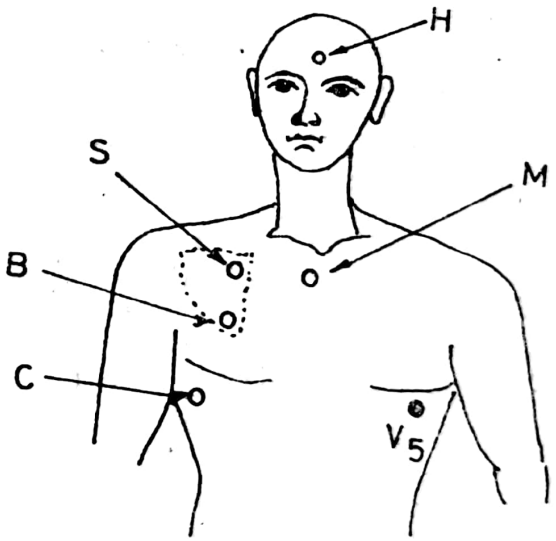



Fig. 3.2. — Aplicarea electrozilor pentru înregistrarea derivaţiilor ECG bipolare în timpul probei de efort (după Sheffield, 1980).

În general, este acceptat faptul că derivaţiile precordiale unipolare sau bipolare cu electrodul pozitiv plasat în poziţia $V_5$ ($C_5$) sînt cele mai sensibile în evidenţierea subdenivelării ST ischemice, conducerile bipolare $CM_5$ şi $CC_5$ fiind de obicei mai sensibile decît unipolara $V_5$ (Chaitman şi colab., 1978). Deşi aceste derivaţii au cîştigat o mare popularitate datorită acurateţei înregistrărilor ECG în efort şi aşezării mai simple a electrozilor comparativ cu celelalte sisteme, numeroşi cercetători au evidenţiat superioritatea sistemelor cu derivaţii multiple în diagnosticul coronaropatiei faţă de sistemul cu o singură derivaţie. Astfel, Sotobata şi colab. (1981) au arătat că asocierea derivaţiilor $CM_5$ şi $CC_5$ are o mai mare senzitivitate (74%) decît fiecare derivaţie separat (67%), fiind comparabilă cu cea a sistemului cu 12 derivaţii.



Scanned with OKEN Scanner

Deoarece supradenivelarea ST în efort se pare că reflectă o ischemie miocardică severă, în special la pacienţii cu ECG de repaus normală, recunoaşterea ei are mare importanţă clinică, chiar dacă incidenţa acesteia este redusă. Astfel, la pacienţii cu angină pectoris, forma variantă, supradenivelarea ST în efort a fost detectată prin combinarea derivaţiilor III, CL (derivaţia CL are electrodul pozitiv pe flancul stîng, iar de cel referinţă pe manubrium) şi $V_3$ (Waters şi colab., 1980), iar în cazurile de spasm al arterei descendente anterioare, $V_3$ a fost derivaţia cea mai sensibilă şi specifică pentru decelarea supradenivelării ST (Mac Alpin, 1980). În spasmul arterei coronare drepte şi a circumflexei stîngi, deriyaţiile III şi aVF au arătat cel mai frecvent supradenivelarea segmentului ST.

Ischemia laterală înaltă este detectată în mod obişnuit de derivaţia aVL (Mac Alpin, 1980 ; Fox şi colab., 1979). Conducerile unipolare la nivelul marginii costale stîngi par să fie selective pentru ischemia localizată în peretele inferior.

Hărţile izopotenţialelor segmentului ST, recoltate cu electrozi precordiali multipli în efort, s-au dovedit semnificativ mai sensibile decît sistemul cu 12 derivaţii în coronaropatie.

Sistemul derivaţiilor ortogonale (Frank) a dovedit senzitivitatea mai mică (sub 40 %) în decelarea deviaţiilor segmentului ST comparativ cu derivaţiile unipolare sau bipolare toracice.

Actualmente, în studiile epidemiologice, populaţionale, care includ şi testarea la efort în vederea depistării cardiopatiei ischemice, se recomandă înregistrarea simultană a cel puţin trei derivaţii, de exemplu $CC_5$ (sau $CM_5$), $V_3$ şi CL. Dacă posibilităţile tehnice permit, este de dorit să fie înregistrate în plus şi alte conduceri precordiale unipolare care privesc peretele anterior şi regiunea laterală înaltă a ventriculului stîng. În cadrul programelor de reabilitare, monitorizarea ECG va fi individualizată folosindu-se derivaţia care, la precedente testări la efort cu derivaţii multiple, arăta modificările cele mai semnificative.

### 3.2.6. CRITERII ELECTROCARDIOGRAFICE DE VALIDARE A POZITIVITĂŢII TESTULUI DE EFORT

#### 3.2.6.1. Subdenivelarea orizontală sau descendentă a segmentului ST

Importanţa în diagnostic a subdenivelării ST de tip ischemic a fost deja stabilită pe baza a numeroase studii clinice, epidemiologice, angiocoronarografice care au precizat că subdenivelarea ST orizontală sau descendentă, egală cu sau mai mare decît 0,1 mV la 0,08 sec după joncţiunea ST, constituie un criteriu de pozitivitate a testului de efort. Cînd înainte de efort, nivelul segmentului ST este deviat faţă de linia segmentului PQ (PR), se consideră pozitivă subdenivelarea segmentului ST în efort cînd aceasta depăşeşte 0,1 mV faţă de nivelul de referinţă din repaus.

În general, conducerile ECG cu unde R înalte sînt mai sensibile la modificările ST ischemice decît cele cu unde R hipovoltate. Conducerile toracice bipolare ca $CC_5$ şi $CM_5$ arată de obicei unde R mai înalte decît unipolarele $V_5$ sau $V_6$ sau X (din sistemul Frank). În ultimii ani, cercetătorii au subliniat necesitatea reevaluării pragului de apariţie a subdenivelării ST ischemice pentru fiecare derivaţie sau grup de derivaţii, prin analiza computerizată a amplitudinii denivelării segmentului ST la 20, 60 sau



Scanned with OKEN Scanner

80 msec după terminarea complexului QRS în cele 12 derivaţii clasice în timpul prestării efortului multistadial (Bjurö şi colab., 1980).

Unii autori au sugerat corelarea denivelării ST cu înălţimea undei R.

### 3.2.6.2. Subdenivelarea ascendentă a segmentului ST

Testarea la efort multistadial şi utilizarea tehnologiei computerizate de analiză a ECG în timpul desfăşurării efortului a permis aprecierea nivelului la care subdenivelarea de tip „ascendent" a segmentului ST poate fi considerată de tip ischemic. Astfel, Sheffield şi colab. (1965) consideră ca anormală subdenivelarea ST dacă panta ascendentă este mai mică de 1 mV/sec în timpul efortului.

Bruce şi Hornstern (1969) consideră ca anormală orice subdenivelare ST mai mare de 0,1 mV care durează cel puţin 0,06 sec în perioada imediat următoare încetării efortului.

Într-un studiu longitudinal efectuat timp de şase ani, Stuart şi Ellestad (1976) n-au observat vreo diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte incidenţa anuală a evenimentelor coronariene între subiecţii cu subdenivelarea ST uşor ascendentă, mai amplă de 0,2 mV măsurată la 0,08 sec după punctul J şi cei cu subdenivelarea orizontală a segmentului ST la acelaşi nivel de efort fizic prestat. O subdenivelare descendentă a segmentului ST mai mare de 0,2 mV s-a însoţit de o incidenţă anuală semnificativ crescută a accidentelor coronariene.

Chaitman şi colab. (1978) au observat o senzitivitate îmbunătăţită, fără scăderea specificităţii în timpul testării la efort multistadial cu înregistrarea a 14 derivaţii ECG cînd la criteriul clasic al subdenivelării ST ischemice ($\geq$ 0,1 mV) au asociat şi pe cel al subdenivelării uşor ascendente a segmentului ST. Autorii subliniază faptul că pe una sau mai multe derivaţii ECG a apărut în timpul efortului subdenivelarea uşor ascendentă a segmentului ST, în timp ce pe altele, adiacente, s-a semnalat subdenivelarea orizontală sau descendentă a segmentului ST. Unii autori (Sotobata şi colab., 1981) menţionează că subdenivelarea ST uşor ascendentă observată în timpul efortului evoluează, de obicei, spre o modificare tipică ischemică (subdenivelare ST orizontală sau descendentă) în cursul perioadei de revenire. În acest sens, cercetările lui Goldschlager şi colab. (1976) arată că în cazurile cu subnivelare uşor ascendentă a segmentului ST mai mare de 0,15 mV observată într-o singură derivaţie toracică bipolară s-a înregistrat un procent ridicat de rezultate fals pozitive (32 %). Autorii cred că interpretarea subdenivelării uşor ascendente a segmentului ST trebuie să fie făcută în context cu celelalte date clinice. În prezent, se consideră că poate fi luată în consideraţie o subdenivelare $>$ 0,20 mV, uşor ascendentă, a segmentului ST, dar numai cînd aceasta apare în cursul efortului sau în perioada imediat următoare încetării lui, în special cînd se înregistrează un număr redus de conduceri ECG.

### 3.2.6.3. Supradenivelarea segmentului ST

Este un fenomen rar întîlnit, dar totuşi observat la 6.5 % din 720 pacienţi (Waters şi colab., 1980) şi la 0,5 % din subiecţii sănătoşi asimptomatici (Bruce şi colab., 1974) testaţi la efort multistadial.

Mecanismul producerii şi semnificaţia sa clinică este încă controversată. Unii autori (Fortuine şi Friesinger, 1970; Widlausby şi colab.,



Scanned with OKEN Scanner

1975) consideră supradenivelarea ST indusă de efort ca fiind expresia ECG a unei ischemii miocardice severe cu întindere probabil transmurală, în timp ce alţii (Chahine şi colab., 1976; Tubau şi colab., 1980) o pun în legătură cu mişcările anormale ale peretelui ventricular stîng. Recent, Waters şi colab. (1980) au observat supradenivelarea ST ($> 0{,}1$ mV măsurată la 0,06 sec după punctul J) în efort la 36 (17,8 %) din pacienţii cu infarct miocardic transmural în antecedente. La 92 % din cei 36 pacienţi, supradenivelarea segmentului ST a fost înregistrată în derivaţiile care „priveau" un segment achinetic sau dischinetic al peretelui ventricular stîng. Pe de altă parte, la 10 din 33 de pacienţi cu angină Prinzmetal cu ECG şi ventriculogramă stîngă normale în repaus, autorii au provocat prin efort pe covorul rulant supradenivelarea segmentului ST.

Atunci cînd spasmul apare pe descendenta anterioară, pe lîngă supradenivelarea segmentului ST poate să apară şi o distorsionare a complexului QRS care creează temporar imaginea unui potenţial de acţiune monofazic, care de obicei se normalizează prin inversarea undei T.

Specchia şi colab. (1979) au demonstrat prin angiocoronarografie apariţia spasmului arterial coronarian indus de efortul fizic, cauză probabilă a anginei de efort însoţită electrocardiografic fie de subdenivelarea, fie de supradenivelarea segmentului ST.

În prezent, se consideră că apariţia supradenivelării ST în efort la subiecţii cu ECG normală în repaus poate fi consecinţa unei ischemii miocardice transmurale severe, mai ales dacă este însoţită de durere toracică. Totodată, cînd o astfel de supradenivelare apare în derivaţii cu unde Q anormale la pacienţi cu antecedente de infarct miocardic trebuie să ne gîndim la existenţa unor segmente achinetice sau dischinetice ale peretelui ventricular stîng.

### 3.2.6.4. Modificările undei T

Modificările undei T induse de efortul multistadial în cadrul testării pe covor rulant sau cicloergometru nu au semnificaţie de diagnostic. După unii autori, aplatizarea sau inversarea undelor T este considerată, în general, ca un răspuns fiziologic la efort şi nu se asociază cu o creştere semnificativă a mortalităţii (Blackburn şi colab., 1970; Doyle şi Kinch, 1970). Normalizarea undelor T inversate poate apărea atît la pacienţi cu cardiopatie ischemică, cît şi la cei cu coronarele normale (Linhart şi Turnhoff, 1974).

### 3.2.6.5. Negativarea undei U

După McHenry şi Morris (1976) negativarea undei U pozitive indusă de efort sugerează apariţia unei ischemii miocardice severe, în special cînd ECG de repaus este normală. Acest fenomen este considerat ca relativ rar. Totuşi, Gerson şi colab. (1979) au observat inversarea undei U la 15 % din cei 248 pacienţi supuşi unui efort multistadial pe covorul rulant. Senzitivitatea criteriului inversării undei U a fost mică (21 %), dar specificitatea a fost foarte mare (97 %), 92 % din pacienţi avînd o stenoză marcată fie a descendentei anterioare, fie a trunchiului coronarei stîngi. Cercetările altor autori (Sotobata şi colab., 1981) confirmă specificitatea criteriului negativării undei U induse de efort.



Scanned with OKEN Scanner

### 3.2.6.6. Modificările complexului QRS

În ceea ce privește durata activării ventriculare efortul multistadial pe cicloergometru nu a produs modificări semnificative la subiecți normali (Filcescu și colab., 1982). În ultimii ani, unii cercetători au încercat să crească valoarea de diagnostic a ECG în efort, adăugînd și criteriul modificării amplitudinii undei R la cele ale denivelării segmentului ST de tip ischemic, în special cînd se înregistrează doar o singură derivație ECG. Astfel, Bonoris și colab. (1978) consideră ca anormală creșterea sau nemodificarea amplitudinii undei R în perioada imediată după efort, propunînd, în acest sens, un nou criteriu, indexul $\Delta RST > 0$, care reprezintă suma creșterii în amplitudine a undei R (exprimată în mV) și a deviației segmentului ST (mV). Ulterior, Berman și colab. (1980), analizînd modificările ECG (12 derivații) induse de un efort multistadial (protocolul Bruce), au arătat că adăugînd la criteriul clasic de ischemie (subdenivelarea ST $\geqslant$ 0,1 mV la 0,08 sec după punctul J) criteriul $\Sigma R \geqslant 0$, s-a îmbunătățit semnificativ valoarea predictivă pentru coronaropatie de la 92 la 99 %. $\Sigma R$ a fost definit ca suma amplitudinii undelor R din aVL, aVF, $V_3$, $V_4$, $V_5$, $V_6$, plus amplitudinea undelor S din $V_1$ și $V_2$. Autorii conchid că creșterea R în efort la pacienții cu coronaropatie poate fi atribuită disfuncției ventriculului stîng.

## 3.3. VALOAREA PROGNOSTICĂ A TESTULUI DE EFORT ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

Valoarea prognostică a testării capacității de efort poate fi apreciată din analiza :

— modificărilor ECG în funcție de trepte de încărcare fizică ;

— raportarea modificărilor ST la frecvența cardiacă și/ sau a tensiunii arteriale din timpul efortului ;

— nivelul absolut al capacității de efort obținut în timpul probei.

*Modificările ECG.* După cum s-a arătat, elementul cel mai semnificativ al modificărilor ECG îl constituie depresia reală a segmentului ST. În experiența noastră de peste 15 ani din cadrul Secției de Cardiologie preventivă și reabilitare (ASCAR, Spitalul Fundeni), rezultată din analiza și prelucrarea a peste 30 000 de teste de efort (Orha și colab., 1974 ; Orha și colab., 1978) am ajuns la concluzia că valoarea prognostică a modificărilor segmentului ST trebuie să fie judecată separat la cardiopatia simptomatică comparativ cu subiecții asimptomatici la care se efectuează o probă de efort.

În contextul cardiopatiei ischemice simptomatice este necesar de asemenea să facem distincție între cazurile fără infarct miocardic și cele examinate după ce au avut un infarct.

În cazurile de cardiopatie ischemică fără infarct în antecedente, modificările ECG din cadrul probei de efort se corelează strîns cu datele anatomice evidențiate prin coronarografie (Lange—Andersen și colab., 1978) și constituie astfel un element prețios în stabilirea prognosticului și alegerea metodelor terapeutice medicale sau chirurgicale. O trecere generală



Scanned with OKEN Scanner

în revistă a literaturii de specialitate arată că testul pozitiv de efort se corelează cu leziunile coronariene (tabelul 3.5) după cum urmează :

— 40—59% teste pozitive la pacienţii cu afectare coronariană semnificativă la o singură coronară ;

*Tabelul 3.5*

**Senzitivitatea electrocardiogramei de efort în diagnosticul coronaropatiei**

| | | |
|---|---|---|
| 1 vas (arteră) (59 %) | a. coronară dreaptă | 42 % |
| | a. circumflexă | 51 % |
| | a. descendentă anterioară proximală | 88 % |
| | a. descendentă anterioară distală | 60 % |
| 2 vase (81 %) | a. coronară dreaptă + a. circumflexă | 78 % |
| | a. circumflexă + a. descendentă anterioară proximală | 88 % |
| 3 vase (94 %) | a. coronară dreaptă + a. descendentă anterioară proximală | 89 % |

— 60—89% la cei cu două coronare bolnave ;

— peste 90% la cazurile în care toate trei coronarele prezintă leziuni semnificative.

Pe de altă parte, s-a dovedit din analiza comparativă a datelor anatomoclinice că gravitatea indicelui prognostic exprimat prin rata mortalităţii se corelează şi el direct cu proporţia leziunilor vasculare, mortalitatea anuală fiind :

— 2,2—2,9%, în cazurile cu o singură coronară bolnavă ;

— 6,8—13,7%, în situaţiile în care există leziuni importante în cele trei coronare principale (Ellestad şi colab., cit. de Orha, 1981).

Din datele prezentate, reiese în mod evident că, în situaţiile în care există leziuni uşoare sau moderate şi senzitivitatea testului este cea mai joasă (motive pentru care situaţiile cu teste fals negative sînt cele mai frecvente), valoarea diagnostică şi, mai ales, prognostică a testului de efort este cea mai mică.

Situaţia se prezintă întrucîtva diferit în cazurile cu infarct miocardic în antecedente. Astfel, în ciuda unei ridicate acurateţi predictive a unui test pozitiv, în astfel de situaţii valoarea diagnostică a testului este extrem de relativă întrucît diagnosticul este în mod cert stabilit prin examenul clinic subiectiv şi obiectiv al bolnavului (anamneză, ECG, enzime etc.). De asemenea, testele negative, relativ frecvente prin sensibilitatea scăzută a testului, nu au o valoare semnificativă predictivă, pentru gravitate — respectiv pentru recidivă sau mortalitate — , testul cel mai adecvat fiind coronarografia.

Un element electrocardiografic cu putere predictivă diagnostică şi prognostică îl constituie gradul deplasării segmentului ST (în cele mai multe cazuri denivelarea ST). Ellestad (cit. de Orha, 1981) făcînd o trecere în revistă a literaturii de specialitate găseşte că, la o subdenivelare mai mare de 1 mm, probabilitatea existenţei coronaropatiei este de 90%, la o depresie a segmentului ST de 1,5 mm leziunile coronariene sînt prezente în 94—96%, iar la o subdenivelare ST mai mare de 2,0 mm probabilitatea este de 98%.



Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, se consideră că, atunci cînd ECG de efort este puternic pozitivă, se poate suspecta cu multă probabilitate interesarea arterei coronare stîngi.

La subiecţi asimptomatici valoarea diagnostică şi mai ales cea prognostică a probei de efort sînt diferite de cele menţionate anterior, puterea predictivă a acesteia fiind în mod evident scăzută. Acest fapt se datoreşte în primul rînd senzitivităţii şi specificităţii modificărilor ECG induse de efort, ceea ce duce la apariţia unui mare număr de teste fals pozitive. Acurateţea este condiţionată mai ales de prevalenţa bolii care diferă în diversele grupe de populaţie (în funcţie de vîrstă, sex, ocupaţie, condiţionare fizică etc.).

În aceste situaţii, implicaţiile prognostice sînt condiţionate de alegerea unui grad mai marcat al modificărilor ECG — în general deplasări peste 2,0 mm ale segmentului ST — asociate cu o capacitate scăzută de efort şi cu prezenţa unui index crescut al factorilor de risc (Orha şi colab., 1981 ; Orha, 1983). Redwood, Barer şi Epstein (1966) au găsit că modificările marcate ale segmentului ST induse de efort la subiecţi aparent sănătoşi duc la apariţia coronaropatiei majore de 2—4 ori mai frecvent faţă de grupul fără modificări la proba de efort.

În ceea ce priveşte semnificaţia prognostică a modificărilor ECG raportate la frecvenţa cardiacă şi la nivelul leziunii arteriale hemodinamice sau la nivelul capacităţii de efort stabilite prin testare problemele par să fie mult mai simple. Astfel, cu cît se observă modificări semnificative ale segmentului ST la o rată mai mică a frecvenţei cardiace, cu atît este mai mare riscul de a observa o coronaropatie, indiferent dacă e vorba de indivizi simptomatici sau asimptomatici. Pe de altă parte, comparativ cu modificările ST, puterea predictivă a variabilelor hemodinamice (frecvenţa cardiacă, tensiunea arterială, fracţie de ejecţie ventriculară stîngă) sau a capacităţii reale de efort este mult mai mare atît în ceea ce priveşte mortalitatea (supravieţuirea), cît şi morbiditatea (apariţia complicaţiilor majore).

S-a amintit anterior despre senzitivitatea şi specificitatea testului de efort, în funcţie de o serie de variabile individuale, printre care şi cea legată de sex. Cercetări de fiziologie clinică, cît şi studii populaţionale au dovedit că la femei proporţia de rezultate fals pozitive este de 3—4 ori mai mare decît la bărbaţi. Astfel, se întîlnesc 33% teste adevărat pozitive la femei, faţă de 89% la bărbat şi invers, 12% fals negative la femei faţă de 37 % la bărbaţi.

În consecinţă, se poate concluziona că valoarea diagnostică şi prognostică a unui test pozitiv la femei este de mică valoare în comparaţie cu testul pozitiv la bărbaţi şi, consecutiv, valoarea unui test negativ permite cu mai mare uşurinţă excluderea unui diagnostic de coronaropatie, mai ales atunci cînd şi alte criterii amintite (variabile hemodinamice, indexul de risc, capacitatea de efort) pledează împotriva aterosclerozei coronariene.

### 3.3.1. SEMNIFICAŢIA MODIFICĂRILOR ELECTROCARDIOGRAFICE LA EFORT ÎN TULBURĂRILE DE CONDUCERE

Modalităţile de răspuns ale segmentului ST la efort în tulburările de conducere intraventriculare sînt încă controversate. Majoritatea autorilor sînt de acord că criteriile clasice de denivelare a segmentului ST nu sînt operante în astfel de tulburări. Uhl şi Hopkirk (1979), studiind 44 de băr-



Scanned with OKEN Scanner

bați asimptomatici cu bloc complet de ramură stîngă, supuși unui efort fizic maximal pe covorul rulant, au ajuns la concluzia că creșterea amplitudinii undei R în efort în derivația $CM_5$ pare să fie un test sensibil pentru identificarea cardiopatiei ischemice la astfel de subiecți. Pe de altă parte, Battler și colab. (1979), folosind angiografia radionucleară (tehnica „la echilibru") au arătat că modificările de amplitudine ale undei R au o valoare diagnostică redusă și nu pot fi puse în legătură cu modificările funcției și volumului ventriculului stîng induse de efort. De asemenea, Wagner și colab. (1979) au ajuns la concluzia că modificările amplitudinii undei R (în $V_5$) în efort nu au valoare predictivă în ceea ce privește prezența și severitatea afectării coronarelor.

Blocul complet de ramură dreaptă sau stîngă poate apărea la efort, legat de o anumită frecvență cardiacă (blocuri „tahicardiodependente"). Blocul preexistent efortului persistă de obicei la efort.

Blocul atrioventricular răspunde imprevizibil la efort. Blocul atrioventricular de gradul I dispare, se menține sau poate trece în bloc de grad superior, la fel ca și blocul de gradul II. Este contraindicată testarea la efort în cazul blocului A—V de gradul III cu ritm ventricular rar, deci cu debit cardiac fix și redus.

### 3.3.2. SEMNIFICAȚIA TULBURĂRILOR DE RITM INDUSE DE EFORT

Apariția brusca de bătăi ectopice ventriculare sau supraventriculare precoce, frecvente, multifocale sau bigeminate, ridică suspiciune de ischemie miocardică (Orha și colab., 1977; Vlaicu și colab., 1978). Aceeași semnificație o au episoadele de tahicardie paroxistică sau flutter paroxistic.

Se acceptă ideea că extrasistolele ventriculare prezente în repaus și care dispar la efort nu ar avea semnificație ischemică.

Fibrilația atrială paroxistică, flutterul atrial și tahiaritmiile joncționale apar uneori pasager la efort. Fibrilația atrială din repaus răspunde la efort prin creșterea frecvenței ventriculare într-o manieră imprevizibilă și variată. Flutterul atrial de repaus răspunde la efort cu creșterea frecvenței ventriculare datorită scăderii gradului de bloc A—V. Tahicardia paroxistică ventriculară apare în efort precedată de extrasistole ventriculare multiple, în salve, care dispar dacă se întrerupe efortul.

Aritmiile sinusale, *wandering pacemaker*-ul atrial, extrasistolele atriale apar mai ales după efort.

### 3.3.3. APRECIEREA SEVERITĂȚII ȘI EVOLUȚIEI BOLII CORONARIENE PRIN MODIFICĂRILE ELECTROCARDIOHEMODINAMICE LA EFORT

Evaluarea gravității și prognosticului coronaropatiei constituie scopul principal al testării la efort. Dintre variabilele urmărite de numeroși autori în cursul testării la efort și corelate ulterior cu afectarea multiplă a coronarelor, precum și cu riscul crescut de infarct miocardic sau moarte subită (după Sotobata și colab., 1981), citățm:

— apariția subdenivelării ST ischemice la frecvențe cardiace mai mici de 130/min (sau decît 70% din FC max teoretică);

— subdenivelarea descendentă ischemică adîncă a segmentului ST ($\geq$ 0,2 mV);



Scanned with OKEN Scanner

— persistența peste 5 minute a subdenivelării ST după încetarea efortului;
— răspunsul anormal al TA sistolice în efort:
  — TA sistolică nu crește mai mult de 10 mm Hg în cursul desfășurării a două niveluri de efort;
  — TA sistolică scade progresiv în efort, dar cu mai puțin de 10 mm Hg;
  — creșterea TA diastolice $>15$ mm Hg;
— aritmie ventriculară cu extrasistole frecvente, politope apărută la eforturi de intensitate redusă sau la o frecvență cardiacă redusă;
— imposibilitatea efectuării complete a stadiului II de efort (protocolul Bruce) sau a unui efort echivalent;
— atingerea unei frecvențe maxime în efort mai mică decît 70% din FC max teoretică.

Cu cît crește gravitatea leziunilor arteriale coronare, cu atît durata efortului prestat tinde să se scurteze, iar FC max. atinsă, TA sistolică și dublul produs tind să se micșoreze. La pacienți cu infarct transmural în antecedente s-a găsit o corelație multiplă semnificativă între durata efortului prestat pe covorul rulant, TA sistolică și fracția de ejecție determinată ventriculografic în repaus.

## 3.4. EFECTELE UNOR SUBSTANȚE FARMACODINAMICE ASUPRA ELECTROCARDIOGRAMEI ȘI CAPACITĂȚII DE EFORT

O problemă frecvent întîlnită în practica medicală este interpretarea modificărilor ECG induse de efort la persoanele aflate sub tratament cu diferite substanțe medicamentoase (glicozizi cardiotonici, betablocante, vasodilatatoare etc.).

Efectul digitalei asupra segmentului ST este bine cunoscut. Chiar cînd nu este aparent pe electrocardiograma de repaus, medicamentul poate determina sau accentua subdenivelarea ST indusă de efort. De aceea, se recomandă întreruperea terapiei cu digoxin cu o săptămînă înaintea testării la efort. Dacă se consideră că digitala poate provoca în efort o subdenivelare a segmentului ST $<0{,}20$ mV, în acest caz o subdenivelare mai mare de 0,20 mV poate fi atribuită ischemiei. Oricum, digitala nu poate cauza răspunsuri ECG fals negative. Un răspuns ECG normal la un anginos digitalizat constituie un argument pentru excluderea ischemiei (Orha și colab., 1977).

Propranololul, agent blocant betaadrenergic, care este în același timp antiaritmic, antianginos și antihipertensiv, acționează prevenind angorul prin diminuarea a doi factori ce condiționează consumul de oxigen al miocardului: frecvența cardiacă și contractilitatea. El diminuează frecvența cardiacă atît în repaus, precum și la orice nivel al efortului, acesta putînd fi continuat pînă la apariția pe ECG a semnelor de ischemie sau a semnelor de intoleranță față de continuarea efortului.

Nitroglicerina și alte droguri vasodilatatoare ameliorează performanța la efort și, uneori, modificările ST ischemice produse de efort.

Medicația diuretică cu substanțe kaliuretice administrate timp îndelungat poate cauza scăderea concentrației plasmatice a $K^+$ cu posibilita-



Scanned with OKEN Scanner

tea surprinderii unor modificări ECG în cursul probei de efort. De aceea, apare necesară cunoaşterea potasemiei înaintea efectuării testului de efort pentru a exclude eventualele efecte ale hipopotasemiei asupra ECG.

### 3.5. UTILIZAREA TESTĂRII LA EFORT FIZIC ÎN VEDEREA STABILIRII CAPACITĂŢII DE MUNCĂ

Una din problemele majore care se pun medicului care tratează un bolnav cardiovascular este aceea de a-i stabili capacitatea sa de continuare sau reintegrare în viaţa socială sau personală, fapt care constituie, în ultimă instanţă, criteriul major al eficienţei tratamentului aplicat. Încă de la începutul acestui secol, în introducerea la Tratatul său de medicină, Thomas Lewis, cel care a fost profesorul lui P. D. White, considerat pionierul cardiologiei mondiale, şi a lui C. C. Iliescu, fondatorul ASCAR-ului şi unul din pionierii cardiologiei româneşti, spunea: „... criteriul vindecării unui bolnav cardiovascular îl constituie capacitatea sa de a face eforturi fizice ...". Datorită cercetărilor de fiziologie clinică şi a studiilor clinice şi populaţionale, capacitatea fizică de efort obţinută printr-un test de efort permite în general stabilirea capacităţii de muncă profesionale (se înţelege din punct de vedere ergometric, al activităţii fizice), deşi mai există unele aspecte sau controverse care necesită cercetări în continuare.

Din datele existente, precum şi din experienţa îndelungată a secţiei de Cardiologie preventivă şi reabilitare din cadrul Spitalului clinic Fundeni, se pot formula următoarele recomandări:

- ca o regulă generală, unui bolnav cardiovascular, fie că este examinat în cadrul unui control periodic, fie că este spitalizat pentru un accident cardiovascular, o complicaţie sau o agravare a situaţiei sale, nu este permis să-i facem recomandarea de reluare a activităţii profesionale pe baza datelor teoretice şi a echivalenţelor ergometrice stabilite pentru diverse profesiuni, în funcţie de vîrstă şi sex. Este necesar, în toate situaţiile amintite, să procedăm la o testare a capacităţii de efort şi, pe baza capacităţii reale, actuale, să facem indicaţiile ce decurg din aceasta;
- în cursul activităţii desfăşurate în procesul muncii pe o perioadă de 8 ore, consumul de oxigen trebuie să depăşească 33—40% din consumul maxim de oxigen al persoanei respective, iar activităţile fizice de vîrf repetitive să fie sub pragul de 60—65% din consumul maxim de oxigen;
- la pacienţii cardiovasculari cu o capacitate limitată de simptomatologia clinică subiectivă sau obiectivă, efortul nu are voie să depăşească pragul simptomatologiei.

### 3.6. STABILIREA PROGRAMULUI DE ACTIVITATE FIZICĂ SUPRAVEGHEATĂ (ANTRENAMENT) SAU RECOMANDATĂ ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE REABILITARE SAU PREVENIRE SECUNDARĂ, ÎN FUNCŢIE DE REZULTATELE OBŢINUTE LA PROBA DE EFORT

În concordanţă cu datele de fiziologie a efortului şi cu studiile întreprinse în domeniul reabilitării comprehensive a bolnavilor cardiovasculari (Orha, 1982), pornind de la rezultatele obţinute în cursul unei testări



Scanned with OKEN Scanner

a capacității fizice de efort, se pot da indicații suficient de precise pentru intensitatea, durata și felul activității fizice în cadrul unui program de reabilitare.

În linii generale, luînd ca bază nivelul capacității de efort la pacienții la care s-a putut efectua o probă de efort. maximală, respectiv submaximală (nelimitată de simptomatologie), indicațiile sînt asemănătoare ca pentru cei sănătoși. Se pornește de la nivelul frecvenței cardiace maxime atinse în timpul probei de efort, recomandîndu-se o activitate fizică cu o intensitate în jurul a 70—80% din frecvența maximă atinsă (unii autori recomandă 80—85%). Noi recomandăm utilizarea unei formule simple pentru calculul acestei intensități: frecvența cardiacă de repaus +60% din diferența dintre frecvența cardiacă maximă — frecvența cardiacă în repaus.

La pacienții cu o capacitate de efort limitată de simptomatologie, efortul fizic trebuie să fie făcut sub pragul apariției simptomelor. Pacientul trebuie instruit, în urma unei testări în care s-a stabilit frecvența cardiacă la care apar simptomele subiective sau obiective, să facă eforturile la o frecvență cardiacă mai mică cu aproximativ 10 bătăi pe minut.

În cazul în care apar simptome nedorite, efortul trebuie oprit, respectîndu-se un interval de repaus, și trebuie reluat după ce au dispărut simptomele. Se înțelege că atunci cînd simptomele persistă, trebuie utilizată medicația vasodilatatoare (nitroglicerină, izosorbiddinitrat, betablocante etc.) sau cerut ajutorul medical. Există astăzi disponibile o serie de portabile electrice, comode și eficiente, care pot fi întrebuințate în supravegherea ambulatorie a nivelului activității fizice, la care se poate stabili un prag de alarmă (maximum și minimum), atît pentru frecvența cardiacă cît și pentru eventualele aritmii ce pot apărea în cursul efortului.

BIBLIOGRAFIE


ARONOV D. M., ARABIDZE G. G., MIKHEEVA T. G., DIMITRIEVSKAIA L. A., *Modificările electrocardiografice în timpul unui atac de angor pectoris provocat de efortul fizic*, Kardiol. (Moscova), 1976, **2**, 98.

ÅSTRAND P. O., RYHMING I., *A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during submaximal work*, J. Appl. Physiol., 1954, **7**, 218.

BATTLER A., FROELICHER V. F., SLUTSKY R., ASHBURN W., *Relationship of QRS amplitude changes during exercice to left ventricular function and volumes and the diagnosis of coronary artery disease*, Circulation, 1979, **60**, 1004.

BERMAN J. L., WYNNE J., COHN P. F., *Multiple-lead QRS changes with exercise testing: diagnostic value and hemodynamic implications*, Circulation, 1980, **61**, 53.

BJURÖ T. I., FALK K. J., ANGELHED J. E., *The isopotential plot — a new method for the assessment of ST amplitude changes provoked by an exercise test*, Europ. Heart J., 1980, **1**, 213.

BLACKBURN H. W., TAYLOR H. L., KEYS A., *The electrocardiogram in prediction of 5-year CHD incidence among men aged 40—59*, Circulation, 1970, **41—42** (suppl I), 154.

BONORIS P. E., GREENBERG P. S., CHRISTISON G. W., CASTELLANET M. J., ELLESTAD M. H., *Evaluation of R wave amplitude changes versus ST-segment depression in stress testing*, Circulation, 1978, **57**, 904.

BROUSTET P. I., CHOUSSAT A., BRIGAUD H., *Réadaptation des coronariens. Bases physiopathologiques et résultats*, Ann. Cardiol. Angéiol., 1972, **21**, 111.

BRUCE R. A., *Exercise testing of patients with coronary heart disease*, Ann. Clin. Res., 1971, **3**, 323.

BRUCE R. A., GEY G. O. Jr., COOPER M. N., FISHER L. D., PETERSON D. R., *Seattle heart watch: initial clinical, circulatory and electrocardiographic responses to maximal exercise*, Amer. J. Cardiol., 1974, **33**, 459.




Scanned with OKEN Scanner

BRUCE R. A., HORNSTERN T. R., *Exercise stress testing in evaluation of patients with ischemic heart diseases*, Progr. Cardiovasc. Dis., 1969, **11**, 371.

CHAHINE R. A., RAIZNER A. E., ISHIMORI T., *The clinical significance of exercise-induced ST segment elevation*, Circulation, 1976, **54**, 209.

CHAITMAN B. R., BOURASSA M. G., WAGNIART P., CORBARA F., FERGUSON R. D., *Improved efficiency of treadmill exercise testing using a multiple lead ECG system and basic hemodynamic exercise response*, Circulation, 1978, **57**, 71.

DOYLE J. T., KINCH S. H., *The prognosis of an abnormal electrocardiographic stress test*, Circulation, 1970, **41**, 545.

FILCESCU V., ROSETTI A., DUMITRU C., SLĂTINEANU M., VRÂNCIANU R., *Considerații asupra modificărilor ECG și dinamicii cardiace privind eficiența în efort la un grup de tinere alergătoare de semifond*, A VII-a Sesiune științifică a C.M.S., București, 1982.

FORTUINE N. J., FRIESINGER G. C., *Exercise-induced ST segment elevation: clinical, electrocardiographic and angiographic studies in twelve patients*, Amer. J. Med., 1970, **49**, 459.

FOX K. M., SELWYN A., OAKLEY D., SHILLING-FORD J. P., *Relation between the precordial projection of ST segment changes after exercise and coronary angiographic findings*, Amer. J. Cardiol., 1979, **44**, 1068.

FROELICHER V. F., THOMPSON A. J., LONGO M. R. Jr., TRIEBWASSER J. H., LANCASTER M. C., *Value of exercise testing for screening asymptomatic men for latent coronary artery disease*. Progr. Cardiovasc. Dis., 1976, **18**, 265.

GERSON M. C., PHILLIPS J. F., MORRIS S. N., McHENRY L. P., *Exercise-induced U wave inversion as a marker of stenosis of the left anterior descending coronary artery*, Circulation, 1979, **60**, 1014.

GOLDSCHLAGER N., SELZER A., COHN K. E., *Treadmill exercise tests as indicators of the presence and severity of coronary artery disease*, Ann. Intern. Med., 1976, **85**, 277.

LANGE-ANDERSEN K., MASIRONI R., RUTENFRANZ J., SELIGER V., DEGRÉ S., TRYGG K., ØRGIM M., *Habitual physical activity and health WHO*, Regional Publications European Series no. 6, Copenhagen, 1978.

LANGE-ANDERSEN K., SHEPARD R. J., DENOLIN H., VARNAUSKAS E., MASIRONI R., BONJER F. H., RUTENFRANZ J., FEJFER Z., *Fundamentals of exercise testing*, WHO Geneva, 1971.

LINHART J. W., *Les épreuves d'effort*, Med. Prisma, 1975, 1.

LINHART J. W., TURNHOFF H. B., *Maximal treadmill exercise test in patients with abnormal control electrocardiograms*, Circulation, 1974, 49, 667.

Mac ALPIN R. N., *Correlation of the location of coronary arterial spasm with the lead distribution of ST segment elevation during variant angina*, Amer. Heart J., 1980, **99**, 555.

McHENRY P. L., MORRIS S. N., *Exercise electrocardiography : Current state of the art*, în : *Advances in Electrocardiography*, Vol. 2, (Schlant R. C. and Hurst J. W. eds.), Grune and Stratton, New York, 1976, p. 265.

ORHA I., APETREI ED., *Reabilitarea bolnavilor cu cardiopatie coronariană ischemică*, Lucrare comunicată la Consfătuirea de cardiologie, Craiova, 1972.

ORHA I., MĂRCUȘ S., APETREI ED., OBRASCU C., CHEREBETIU C., SZÖGŸ A., *Considerații asupra modalității de evaluare a capacității de efort la bolnavii cu cardiopatie ischemică*, A V-a Sesiune științifică a Academiei de științe medicale, București, 1974.

ORHA I., MARCUS S., APETREI E., *Electrocardiograma de efort ca metodă de diagnostic în cardiopatia ischemică*, Med. Internă (Buc.), 1977, **29**, 307.

ORHA I., APETREI ED., MARCUS S., CHEREBETIU G., *Testarea capacității de efort la bolnavi cu cardiopatii ischemice*, Med. Internă (Buc.), 1978, **30**, 137.

ORHA I., *Antrenamentul fizic în recuperarea cardiovasculară*, în *Medicina Sportivă* (sub redacția Drăgan I.), Edit. Sport-Turism, București, 1982, p. 232.

POPOV V. G., YURASOV V. S., MEHALIN L. D., ROZOVA N. K., GOLDBERG N. A., ZAIKINA M. N., *Prognosticul capacității de muncă în sistemul de reabilitare pentru bolnavii cu infarct miocardic*, Kardiol. (Moscova), 1976, **4**, 14.

REDWOOD D. R., BARER J. S., EPSTEIN S. E., *Wither the ST segment during exercise?* Circulation, 1966, **54**, 703.



Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 4

# ASPECTE PARTICULARE DE DIAGNOSTIC ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

## 4.1. CADRUL NOSOLOGIC ŞI ISTORIA NATURALĂ A CARDIOPATIEI ISCHEMICE

Pentru înţelegerea problematicii, atît de dezbătute astăzi, a cardiopatiei ischemice (CI), este necesară o precizare a terminologiei întrebuinţate, o definiţie şi o explicaţie a poziţiei adoptate faţă de controversele existente. Unul din gînditorii străluciţi ai iluminismului francez, Voltaire, spunea: „... dacă doreşti să discuţi — *şi să fii înţeles* — (s.n.), defineşte-ţi termenii"... În acelaşi timp, în firea lucrurilor şi a gîndirii umane există tendinţa, universală în ştiinţă, de a ordona lucrurile, de a le clasifica. Subliniem de la bun început valoarea relativă, determinată istoric, a oricărei definiţii şi clasificări, fapt pe care îl vom exemplifica în legătură cu contextul nosologic al CI. De asemenea, atragem atenţia asupra pericolelor pe care încadrări nosologice, definiţii sau clasificări pripite le au asupra progresului ştiinţific; ... „o ştiinţă care îşi ordonează prea repede cunoştinţele se înăbuşă"... afirmă Bronowski (Orha, 1981).

### 4.11. CARDIOPATIA ISCHEMICĂ. DEFINIŢIE, CLASIFICARE

Prin *cardiopatie ischemică*, în sensul restrîns, obişnuit, al termenului, se înţelege dezechilibrul creat între necesităţile de $O_2$ ale miocardului şi posibilităţile circulaţiei (fluxului) coronarian de a le asigura, reflectat pe plan fiziopatologic prin modificări miocardice (ischemie) şi coronariene (ateroscleroză?), iar pe plan clinic prin alterarea performanţei cardiace şi apariţia unor semne clinice şi simptome, mai mult sau mai puţin caracteristice.

Într-un raport al unui comitet de experţi OMS (1957), se preciza că prin CI se înţelege „... incapacitatea inimii, acută sau cronică, provenită din reducerea sau oprirea fluxului sanguin spre miocard, în asociere cu un proces patologic în sistemul arterial coronarian.

Terminologia utilizată în literatura de specialitate variază însă foarte mult, fapt care generează confuzii în înţelegere şi dezorientează pe medicul practician.

Astfel de confuzii pot izvorî din poziţia subiectivă sau din modul de abordare al cercetătorului, respectiv din activitatea sa, care poate fi în domeniul anatomopatologiei, fiziopatologiei, clinicii, epidemiologiei etc. Se înţelege uşor că taxonomia clinică are repercusiuni directe asupra înţelegerii mecanismului de apariţie şi evoluţie a bolii, cu explicarea fenomenelor şi simptomelor clinice, oferind metode şi modalităţi obiective şi ştiinţifice de diagnostic şi în acelaşi timp oferind o bază concretă pentru tratamentul şi prevenirea bolii.



Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 4.1*

**Cardiopatia ischemică (Istoria naturală, modalităţi de influenţare)**

| Stadii evolutive | Faza presimptomatică | Faza simptomatică | Faza de preinfarct | Faza de infarct acut | Diagnostic transport | Terapie intensivă | Reabilitare | | | Nivelul desfăşurării |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Faza precoce (mobilizare precoce) | Faza de convalescenţă | Faza de reintegrare | |
| | (decenii) | (ani) | (zile) | (ore) | (minute) | (2—5 zile) | (2—4 săptămîni) | 2—4 luni | (4—12 luni) | |
| | — Prevenire primară<br>— Educaţie sanitar<br>—Dg. precoce | | | | | | | | | — Controale periodice<br>— Screening |
| | | — Prevenire secundară (dietă, medicaţie, antrenament fizic) | | | | | | | | — Medic generalist |
| | | | Terapie anticoagulantă | | | | | | | — Medic generalist<br>— Specialist (interne, cardiologie) |
| | | | | Autodiagnostic (timp de decizie) | | | | | | —Educaţie sanitară |
| | | | | | — ECG<br>—Terapie urgenţă | | | | | — Asistenţă de urgenţă |
| | | | | | | — Monitorizare<br>— Terapie intensivă | — Repaus la pat<br>— Mobilizare precoce | | | —Unitate de supraveghere a coronarienilor |
| | | | | | | | ↓ | — Antrenament fizic<br>— Trat. dietetic<br>— Trat. medical<br>— Psihoterapie | | — Secţia de spital |
| | | | | | | | | ↓ | —Prevenire secundară comprehensivă<br>—Dispensarizare | — Secţia de reabilitare |
| | | | | | | | | | ↓ | — Reţea de cardiologie |

Scanned with OKEN Scanner

De multă vreme, așa după cum este subliniat și în raportul comitetului comun al Societății și Federației internaționale de cardiologie și al OMS din 1979, s-a simțit nevoia standardizării terminologiei și a criteriilor de diagnostic, atît pentru promovarea comparabilității diferitelor studii epidemiologice (populaționale), cît și pentru evaluarea eficienței progreselor extraordinare în domeniul metodelor de diagnostic și tratament.

Cu titlu de interes istoric, vom arăta că, în raportul OMS 168/1959, se vorbea despre următoarele entități nosologice: angina pectorală; infarctul miocardic; moartea subită; insuficiența cardiacă.

Criteriile de clasificare bazate pe simptomatologia clinică și elemente de fiziopatologie defineau cadrul „insuficienței coronariene" și al anginei pectorale „definite" sau „probabile". Raportul subliniază că termenii de „insuficiență coronariană" sau „sindrom intermediar" au utilitate mai mult în domeniul clinic pe cînd angina pectorală trebuie să fie utilizată pentru cercetările populaționale, fără însă a introduce termenii de insuficiență coronariană sau sindrom intermediar în clasificarea oficială.

În 1962, Comitetul de experți OMS propune o nouă clasificare: angina de efort; infarctul miocardic (vechi sau recent); tipurile intermediare; cardiopatia ischemică fără durere, nedureroasă, cu două forme, dintre care una asimptomatică și o a doua însoțită de efecte nespecifice ale leziunilor miocardice cronice.

Practic, autorii raportului consideră că există două forme principale de cardiopatie ischemică: o formă dureroasă (în care intră angina, infarctul și sindromul intermediar) și o formă nedureroasă.

Tipurile intermediare sînt definite, în contextul acestui raport, drept „... variate sindroame prost clasificate pînă în prezent și care reprezintă mai mult decît angina de efort (de exemplu, angina pectorală ce apare în repaus sau angina de lungă durată), dar în care lipsește simptomatologia evidentă de necroză miocardică ...".

Prin cardiopatie ischemică nedureroasă, forma asimptomatică, se definesc „modificările care sugerează în mod pregnant ischemia, în absența simptomelor clinice ..." sau „modificări de ST și T de tip «ischemic» care apar la efort sau sînt însoțite de manifestări evidente aterosclerotice în afara inimii ...".

Clasificarea aceasta, mai apropiată de realitățile clinice, a creat însă numeroase confuzii și neînțelegeri în studiile populaționale, excluzînd moartea subită din clasificare. Pe de altă parte, delimitarea dintre diversele tipuri de angină („spontană", „agravată", „instabilă", „variant" etc.) și sindroamele intermediare, sau dintre acestea din urmă și infarct, este extrem de dificilă, dacă nu imposibilă. În același timp, situațiile în care erau prezente doar tulburări de ritm sau fenomene de insuficiență cardiacă, fără modificări ecg de tip ischemic nu puteau fi corect clasificate și încadrate.

Din acest motiv, în 1979, Societatea și Federația internațională de cardiologie, în colaborare cu OMS, au propus în cadrul unui comitet mixt de standardizare a nomenclaturii clinice o nouă clasificare:

— Stopul cardiac primar
— Angina pectorală:
  * angina de efort (AE): — AE *de novo*
    — AE stabilă
    — AE agravată



Scanned with OKEN Scanner

* angina spontană
— Infarctul miocardic
* infarctul miocardic acut (IMA); IMA cert (definit) IMA posibil
* infarctul miocardic vechi
— Insuficienţa cardiacă în cardiopatia ischemică
— Aritmiile.

Cîteva comentarii referitoare la această clasificare se impun. În primul rînd, autorii subliniază de la bun început că scopul urmărit prin utilizarea unor termeni specifici este acela de a permite şi a promova comparabilitatea diverselor şi numeroaselor studii clinice şi populaţionale făcute în diverse ţări şi de a găsi o nomenclatură internaţională acceptabilă pentru cardiopatia ischemică.

În al doilea rînd, comitetul de experţi comentînd termenii de „variant-angina", de „angină Prinzmetul" sau de „angină instabilă", după ce le defineşte contextul, subliniază că se recomandă sau se preferă termenii propuşi în clasificare, fără să se excludă legitimitatea utilizării acestora.

În fine, în definirea diverşilor termeni utilizaţi în nomenclatura propusă, autorii pornesc de la criterii clinice (semne, simptome), ecg şi biologice, fără să utilizeze criterii histopatologice sau explorări invazive cum ar fi coronaroangiografia.

În literatura română de specialitate s-a acceptat în general nomenclatura propusă de OMS. Astfel, în îndreptarul metodologic şi tehnic al Ministerului Sănătăţii, *Criterii de diagnostic şi tratament în principalele boli cardiovasculare*, redactat în 1975 de un colectiv de cardiologi din centrele universitare, sub coordonarea Comisiei de Cardiologie a Ministerului Sănătăţii, se preciza că prin cardiopatie ischemică se înţeleg „manifestările clinice ale afecţiunii arterelor coronare care au ca substrat comun insuficienţa circulaţiei coronariene". Se considerau ca sinonime : ateroscleroza coronariană, cardiopatia aterosclerotică, cardiopatia coronariană, insuficienţa coronariană.

Ca etiologie era subliniată predominanţa aterosclerozei coronariene (circa 95% din cazuri), restul fiind date de coronarite (lues, reumatism etc.), embolii, anomalii congenitale coronariene etc.

Clasificarea propusă pentru a fi utilizată în reţeaua de cardiologie, respectînd în mare clasificarea propusă de Comitetul de experţi OMS din 1962, se prezenta astfel :

I. Forme dureroase :
— Angina pectorală (de efort)
— Infarctul miocardic
— Sindromul intermediar

II. Forme nedureroase :
— Forme nesimptomatice, latente (modificări exclusiv ecg)
— Manifestări nespecifice prin leziuni miocardice cronice ischemice :
* insuficienţă cardiacă
* aritmii, blocuri
* moarte, subită.

Ca o completare, în îndreptar se preciza că manifestări dureroase în contextul cardiopatiei ischemice pot să apară şi pe fondul unui pat vascular coronarian indemn, fie prin scăderea debitului coronarian, fie prin mărirea nevoilor metabolice ale miocardului (hipotensiune arterială, anemii etc.).



Scanned with OKEN Scanner

În același timp, în practica medicală și mai ales în cadrul unor clinici și școli de medicină și cardiologie (ASCAR și clinica de profil de la Spitalul Colțea din București, ca și cele din Cluj și Iași), fructificînd o bogată experiență și elemente originale în identificarea tablourilor clinice, au utilizat termenii de „angină de piept pură" (Danielopolu, 1929), „iminență de infarct" (Teodorescu și colab., 1968), „sindrom prodromal" (Moga și colab., 1974), „preinfarct miocardic", „angină labilă sau instabilă", „angor de tip Prinzmetal", „angor de decubit" etc.

De remarcat faptul că, pentru raportarea statistică și evidența centralizată a Ministerului Sănătății, rețeaua sanitară a utilizat criteriile de clasificare internaționale a bolilor revizuite de cea de-a IX-a Conferință internațională din 1975 și adoptate la cea de-a XXIX-a Adunare mondială a sănătății la care a participat și unul dintre autori (dr. I. Orha).

În această clasificare, *cardiopatia ischemică* (boala ischemică a inimii) este cuprinsă între numerele de cod 410—414, după cum urmează:

410. Infarctul miocardic acut
411. Alte forme acute și subacute de cardiopatie ischemică
412. Infarctul miocardic vechi
413. Angina pectorală
414. Alte forme de cardiopatie ischemică cronică.

Este necesară — și utilă credem noi — detalierea acestei clasificări, cu explicații suplimentare, așa cum este prezentată în volumul I al Manualului internațional de clasificare.

Dacă se include și hipertensiunea arterială (cod 401—405), se poate adăuga, pe lîngă cifra de cod pentru cardiopatie ischemică, codul pentru identificarea hipertensiunii arteriale.

410. *Infarctul miocardic acut.* Sub această cifră de cod (și acest termen) se înțeleg;:

— Infarctarea cardiacă
— Embolia/Ocluzia/Ruptura coronariană (arterială)
— Trombozarea
— Infarctul cardiac/miocardic/ventricular
— Ruptura de inimă/miocard
— Infarctul subendocardic
— Orice condiție codificată la 414 (414.1—414.9), specificată ca acută sau la care este specificată o durată de mai puțin de 8 săptămîni.

411. *Alte forme acute sau subacute de cardiopatie ischemică*, sub diverse denumiri:

— Insuficiență (acută) / Decompensare coronariană
— Sindrom coronarian intermediar
— Microinfarct cardiac (miocardic)
— Preinfarct miocardic (sau sindrom de preinfarct)
— Sindrom postinfarct miocardic (sau sindrom Dressler)

412. *Infarct miocardic vechi*, cu diverse denumiri:

— Infarct miocardic vindecat
— Infarct miocardic diagnosticat ECG sau cu alte investigații speciale, dar în prezent fără semne clinice sau ecg

413. *Angina pectorală* (*angina pectoris*) cu diverși termeni utilizați:

— Angina — fără alte specificări
— cardiacă



Scanned with OKEN Scanner

— de decubit
— de efort
— Sindrom anginos
— Stenocardie

414. *Alte forme de cardiopatie ischemică cronică*

(Se exclud din codul 414 : arterioscleroza cardiovasculară sau degenerarea cardiovasculară, scleroza sau boala cardiovasculară, cu menţiunea arteriosclerozei, dar fără o altă specificare, care sînt, toate, cuprinse sub numărul de cod 429 ; boli cardiovasculare sau complicaţii nespecificate sau incomplet definite.)

Sub acest cod (414) sînt cuprinse :

414.0. *Ateroscleroza coronariană*
— Boala ateroscrelotică a inimii
— Ateromatoza coronariană
— Scleroza coronariană (ateroscleroza coronariană)

414.1. *Anevrismul inimii*
— Anevrismul coronarian
— al peretelui
— Anevrismul ventricular

414.8— Ischemia miocardică (cronică)
— Orice condiţie menţionată la codul 410, dacă este specificată cronică sau dacă durează mai mult de 8 săptămîni.

414.9. Cardiopatie ischemică fără nici o specificare.

Reţinem din această clasificare internaţională adoptată de OMS, respectiv de majoritatea celor peste 150 state membre ale acestei organizaţii, că formele clinice cele mai importante în nomenclatură sînt : infarctul miocardic (acut sau vechi), angina pectorală, alte forme acute sau intermediare de cardiopatie ischemică şi, în fine, alte forme de ateroscleroză coronariană sau cardiacă.

Pentru clasificarea unor laturi aparent nelămurite, atît în acest cod internaţional de clasificare, cît şi în clasificarea propusă de Societatea internaţională de cardiologie şi OMS, considerăm necesară o scurtă trecere în revistă a aspectelor legate de substratul leziunilor aterosclerotice, a cauzelor şi modului lor de apariţie şi evoluţie.

### 4.1.2 ISTORIA NATURALĂ A ATEROSCLEROZEI CORONARIENE

Pornind de la faptul bine stabilit şi unanim acceptat, conform căruia substratul predominant al bolilor cardiovasculare cronice, inclusiv al cardiopatiei ischemice îl constituie modificările de tip sclerotic ale arterelor (arterioscleroza), primul aspect pe care vrem să-l subliniem este necesitatea definirii termenului de arterioscleroză şi de ateroscleroză.

*Arterioscleroza*, termen introdus în literatura medicală la începutul secolului trecut de patologul şi clinicianul francez Lobstein, este utilizat şi astăzi uneori, mai ales în clinică, avînd un înţeles larg care acoperă o largă varietate de leziuni arteriale. Ca termen generic, arterioscleroza include practic orice leziune arterială care duce la îngroşarea şi scleroza-rea vaselor.

*Ateroscleroza*, termen introdus în literatură de Marchand (1904), este o formă specifică de arterioscleroză. Cea mai distructivă caracteristică a sa este acumularea de lipide în intima arterelor mari (elastice) şi a celor



Scanned with OKEN Scanner

mijlocii (musculare), la care se adaugă celule şi fibre conjunctive, colagen, componente ale sîngelui, calciu etc. Odată cu depunerea de calciu şi apariţia trombozei (iniţială? secundară?) apar diverse complicaţii mai ales trombembolismul, ulceraţia, hemoragia în placă, anevrismul arterial. Ateroscleroza este cea mai răspîndită formă de arterioscleroză şi are ponderea clinică cea mai însemnată, fiind însoţită frecvent de tablouri clinice cauzate de obstrucţia arterială cronică sau acută care realizează simptomatologia unei ischemii segmentare (miocardocoronariene, cerebrale, renale, periferice).

Există însă numeroase leziuni de tip arterial care, mai mult sau mai puţin, duc în etapa lor finală la o scleroză arterială caracterizată prin îngroşare, fibroză, îngustare a lumenului vascular şi care pot provoca tablouri clinice de ischemie cronică sau acută similare cu cele date de ateroscleroză. Uneori leziunile sînt situate în intima vaselor mari şi mijlocii, ca în ateroscleroză, şi sînt de tip fibros sau mixofibroscleros; alteori în media vaselor mijlocii şi, în fine, nu în puţine cazuri sînt situate în arterele mici sau în arteriole. Considerăm că una din cele mai adecvate clasificări a acestor leziuni este aceea a lui Wissler (1980).

Se poate deduce din prezentarea diverselor tipuri anatomice de „arterioscleroze" că elementele specifice aterosclerozei sînt constituite, pe de o parte, de *localizarea iniţială a leziunilor în intimă* (fie că acceptăm teoria infiltraţiei lipidice, fie cea a depunerilor de fibrină, cu iniţierea unui proces de tromboză) şi de *acumularea de grăsimi* (mai ales colesterol şi trigliceride) în plăcile ateromatoase, iar pe de altă parte de faptul că leziunile ateromatoase se *situează în arterele mari şi mijlocii*. Acest din urmă fapt este deosebit de important pentru diagnosticul diferenţial dintre leziunile de tip aterosclerotic şi cele de tip hipertensiv şi, mai ales, pentru diagnosticul stadial în hipertensiunea arterială (reamintim că leziunea vasculară principală în hipertensiune este de tip arteriosclerotic).

*Leziunile specifice aterosclerozei coronariene.* Un alt aspect important pentru diagnosticul leziunilor ateroscleroase îl reprezintă topografia şi istoria naturală a leziunilor de tip aterosclerotic. Reamintim că, după OMS, *leziunile de tip ateromatos* sînt: striurile lipidice; placa fibroasă; leziunile complicate; leziunile calcificate.

Deşi această clasificare a leziunilor poate fi utilizată doar în scop pur descriptiv, indiferent de interrelaţiile patogenetice teoretice, se înţelege că ea implică şi o anumită secvenţă patogenetică evolutivă şi respectiv o ilustrare a raporturilor anatomoclinice. În lucrări anterioare (Orha, 1978; Baltă şi colab., 1977) noi am prezentat o ilustraţie grafică a acestor interrelaţii.

Desigur că există şi alte modificări sau leziuni ale intimei pe care unii autori le consideră ca „subtipuri ale aterosclerozei" sau ca leziuni care „predispun la ateroscleroză" sau „pregătesc patul vascular pentru ateroscleroză", aşa cum se exprima Klinge, despre semnificaţia şi relaţia procesului inflamator cu apariţia şi dezvoltarea aterosclerozei. Aceste leziuni includ apariţia unor modificări de tip inflamator, alergice, toxice sau imunologice (de tipul leziunilor edematoase sau gelatinoase, îngroşări ale intimei prin proliferări mucoelastice sau fibromusculare, apariţie de tromboze parietale) pe o intimă anterior normală. Relaţia acestor modificări şi leziuni cu istoria naturală a aterosclerozei este mai puţin elucidată.

În legătură cu anatomia şi topografia leziunilor aterosclerotice, am vrea să subliniem doar două aspecte, care sînt hotărîtoare pentru orien-



Scanned with OKEN Scanner

tarea medicului practician în ceea ce priveşte diagnosticul corect şi complet al manifestărilor clinice ale cardiopatiei ischemice şi, mai ales, elaborarea programului de terapie complexă şi de prevenire a bolii (tabelul 4.1)

Primul aspect este acela subliniat de numeroşi autori precum şi de noi, în lucrări anterioare, şi anume acela că leziunile de tip aterosclerotic nu sînt segmentare, ateroscleroza nefiind o boală locală arterială, ci una generală. În general, leziunile sînt predominante într-un anumit segment al patului vascular, cel coronarian fiind frecvent afectat, dar se întîlnesc, mai mult sau mai puţin exprimate, aproape în întreg patul vascular arterial. Redăm în figura 4.1 localizările cele mai frecvente ale leziunilor de tip aterosclerotic. În acest context, asocierea unor manifestări de tipul cardiopatiei ischemice cu alte tablouri clinice de arteriopatie cronică obtructivă în alte segmente ale sistemului vascular arterial poate constitui un argument pentru diagnosticul etiopatogenetic de ateroscleroză coronariană. Substratul fiziopatologic al cardiopatiei ischemice este insuficienţa coronariană.

Un al doilea aspect, de o importanţă hotărîtoare pentru profilaxia cardiopatiei ischemice este acela că leziunile de tip ateromatos, respectiv aterosclerotic (şi anume infiltraţia cu lipide), începe încă din copilărie, deşi

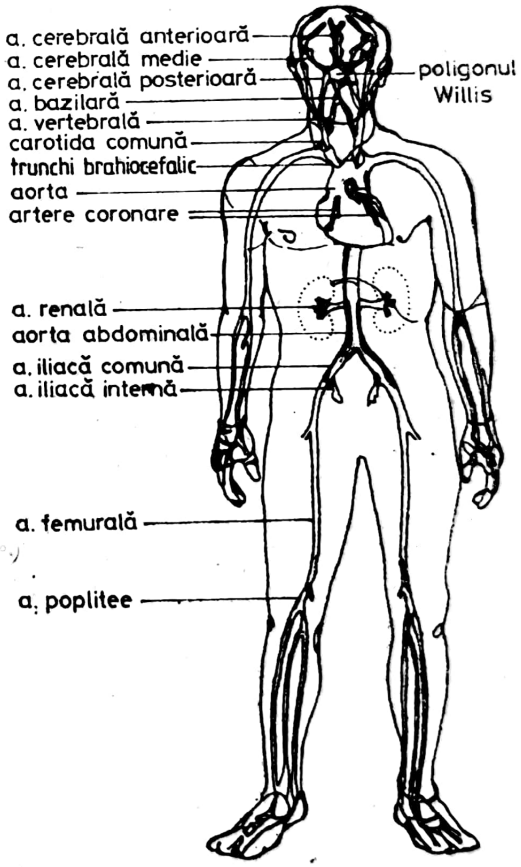



**Fig. 4.1. — Localizările cele mai frecvente ale leziunilor aterosclerotice (după U.S. Public Health Service. DHEW Publication, 1971, nr. 72—137).**

consecinţele acestui proces nu se manifestă decît la vîrsta adultului. Opinia noastră, conformă cu rezultatele multor cercetători şi prezentată în numeroase din studiile şi lucrările noastre anterioare, rămîne valabilă şi astăzi, după cum reiese dintr-un recent raport al Departamentului sănătăţii din U.S.A.

Simpla acumulare de lipide în intima vaselor este considerată şi în prezent drept cea dintîi manifestare în cadrul morfogenezei procesului



Scanned with OKEN Scanner

ateroscleros, modificare ce poate fi uşor recunoscută macroscopic sau histologic. Treptat, sub influenţa a numeroşi factori de mediu interni sau externi, asupra cărora nu este nici cazul nici locul să insistăm aici, aceste acumulări lipidice sub formă de pete sau striuri se transformă treptat în plăci fibroase care, prin proliferare conjunctivă şi mezenchimatoasă, duc la strîmtarea lumenului vascular. Consecinţa poate să fie apariţia unor manifestări de tip ischemic, care pentru segmentul miocardocoronarian pot îmbrăca forma uneia din numeroasele manifestări clinice ale cardiopatiei ischemice. (A se vedea clasificarea manifestărilor clinice ale cardiopatiei ischemice, prezentată anterior.) Aceste plăci pot provoca apariţia trombozelor, hemoragiilor, calcificărilor, conducînd la apariţia complicaţiilor majore cunoscute (infarct, anevrisme disecante, hemoragii, trombembolism etc.) (fig. 4.2).

În general se acceptă că dezvoltarea leziunilor de tip ateromatos urmează o anumită secvenţă şi în majoritatea cazurilor, depunerile lipidice încep în primul rînd în aortă, încă în copilărie şi se accentuează la pubertate, pentru ca la adultul tînăr să se transforme în plăci fibroase. Urmează, în ordine, cu o evoluţie cvasiparalelă, arterele coronare. Cercetările binecunoscute ale autorilor americani, făcute cu ocazia necropsierii soldaţilor decedaţi în Coreea şi Vietnam, au arătat prezenţa depunerilor de lipide în coronare şi a plăcilor fibroase într-un procent semnificativ crescut al cazurilor, fără nici un corespondent clinic, dar foarte semnificativ pentru evoluţia ulterioară spre manifestări clinice de tipul cardiopatiei ischemice. Aproximativ în aceeaşi perioadă încep să fie interesate şi arterele carotide şi cerebrale. După unii autori, acumulările, depunerile de lipide în carotide apar simultan cu cele din aortă, iar cele din vasele cerebrale paralel cu cele din aortă. Într-o măsură mai puţin exprimată şi relativ mai tîrziu, apar leziunile de tip ateromatos în alte segmente ale sistemului arterial (renale, abdominale, periferice).

Aşa după cum subliniam în lucrări anterioare (Orha, 1978; Baltă şi colab., 1977), fapt larg acceptat actualmente în literatura actuală de specialitate, nu se cunoaşte pe deplin mecanismul intim al acestor acumulări de lipide în pereţii arterelor şi nici factorul ce iniţiază şi întreţine acele depuneri în forme şi localizări atît de variate. Geneza şi destinul acestor modificări rămîn una din enigmele ştiinţei contemporane. Există însă fapte indubitabile care atestă proveniența sanguină a lipidelor acumulate demonstrînd că aceste modificări iniţiale pot progresa spre plăci ateroscleroticе (fibroase şi complicate), după cum pot regresa pînă la dispariţie.

Modificările metabolismului lipidic se înscriu în dereglarea mecanismelor de bază ale homeostaziei metabolice ce se află sub control neuroendocrin.

Separarea perturbărilor metabolismelor lipidic, proteic, glucidic sau electrolitic se face doar din considerente de sistematizare, acestea anflîdu-se în interdependenţă metabolică.

Dislipoproteinemia, excesul seric al fracţiunilor lipidice, în special hipercolesterolemia, exercită un efect agravant în aterogeneză, utilizîndu-se şi în scop de evidenţiere a aterosclerozei (fig. 4.3).

Din schema prezentată reiese ponderea pe care tulburarea metabolismului lipidic — exprimat prin nivelul lipidelor serice — o poate avea pentru stabilirea diagnosticului şi orientarea măsurilor terapeutice şi de prevenire secundară.



Scanned with OKEN Scanner

Există multe controverse în legătură cu susceptibilitatea diverselor segmente arteriale față de modificările inițiale din intima vaselor, cît și cu rata evoluției lor. Caracterul localizat al leziunilor, mai ales în zona coronariană, a fost pus în legătură cu o serie de factori hemodinamici sau locali

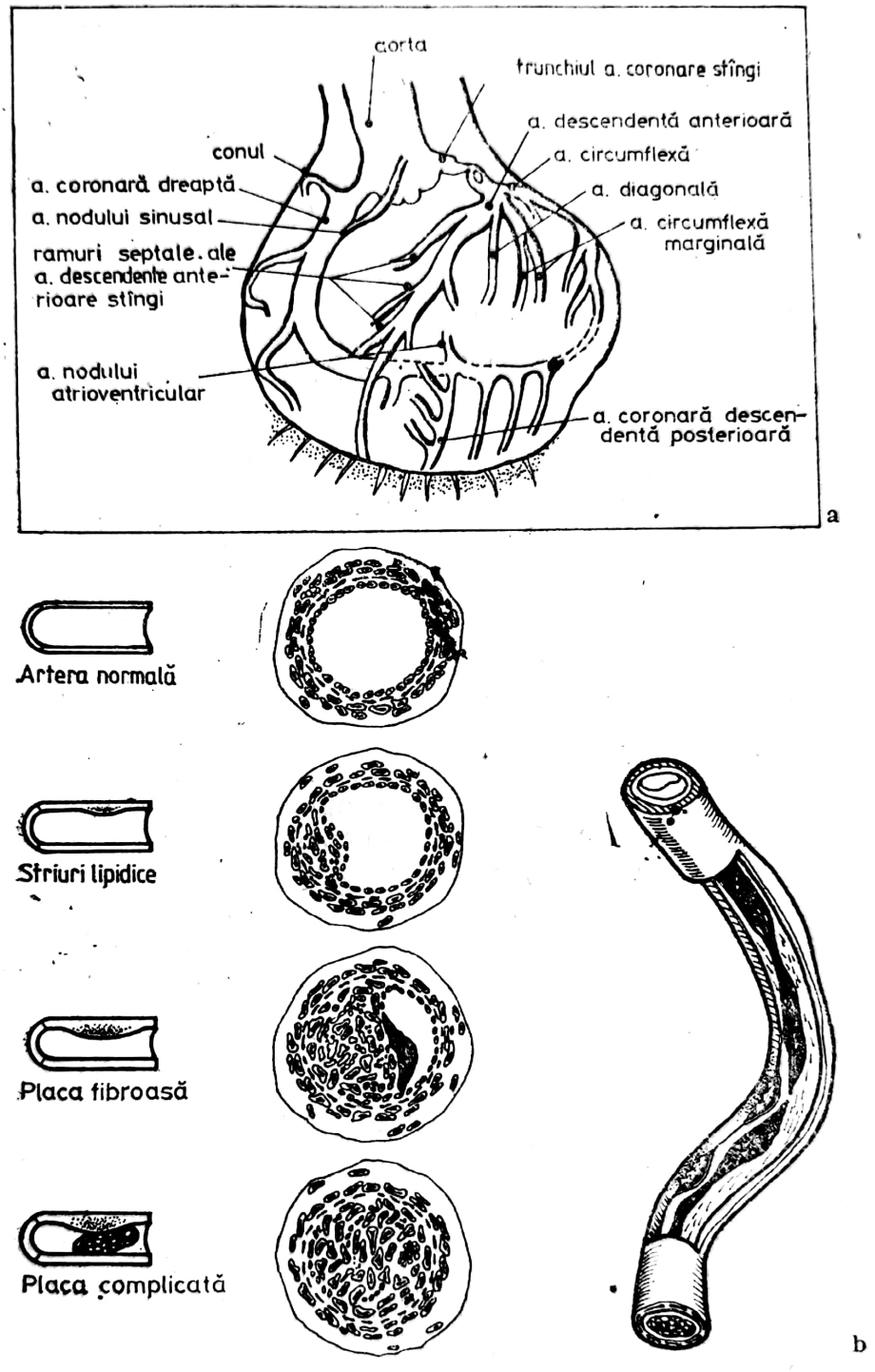



Fig. 4.2. — Principalele ramuri ale arborelui arterial coronarian (a), cu incidența și tipurile de leziuni aterosclerotice (b).

(regim presional, vîrtejuri, bifurcații etc.) care pot explica, cel puțin în parte, unele localizări predilecte sau o evoluție particulară. Existența unor leziuni inițiale localizate în intima arterelor incriminate de unii autori a fost legată (Baltă și Orha, 1977) mai ales de modificările cantita-



Scanned with OKEN Scanner

tive sau calitative ale mucopolizaharidelor sau ale unor enzime tisulare sau celulare. Aceleaşi probleme se ridică şi în legătură cu tromboza.

În lucrările anterioare, citate mai sus, am avansat ipoteza după care, atît tulburările metabolismului lipidic şi ale altor metabolisme, precum şi tulburările procesului de hemostază (hipercoagulabilitate, perturbarea proce-

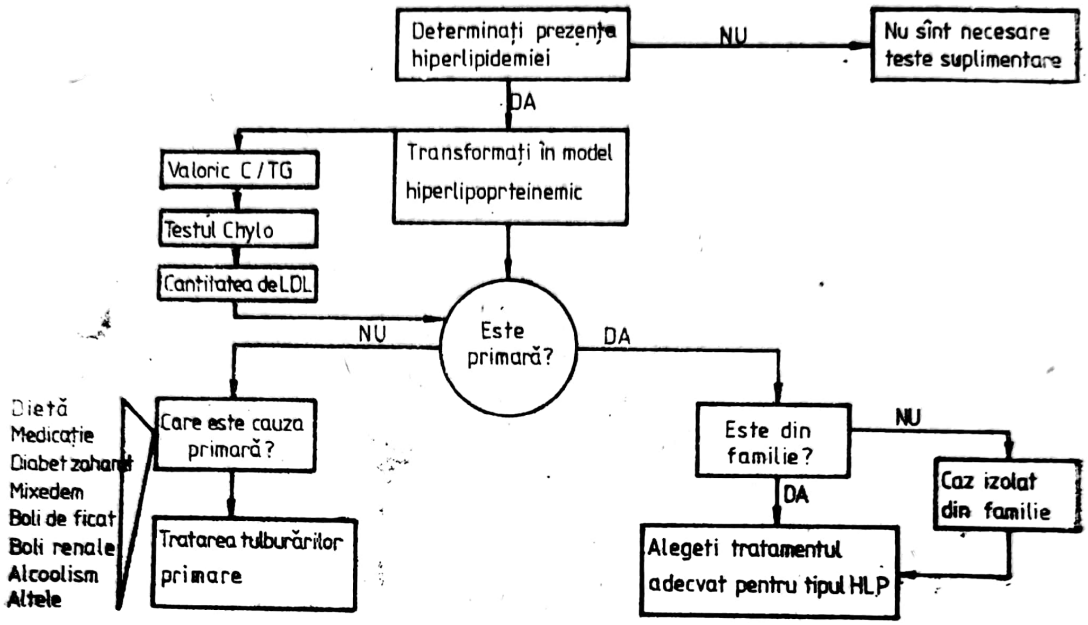



**Fig. 4.3. — Valoarea dislipidemiei în diagnosticul şi patogenia aterosclerozei coronariene.**

sului de fibrinoliză sau adezivitate plachetară) sînt expresia unor tulburări generale de reglare, apărute ca urmare a unor solicitări repetate sau supraliminale (prin factori de risc) a mecanismelor generale de adaptare. Se înţelege că aspectele subliniate sînt hotărîtoare pentru terapia etiopatogenetică a ateroscolerozei coronariene, atît în stadiile sale incipiente (profilaxia primară şi/sau secundară) cît şi în stadiile avansate, precum şi pentru cura complicaţiilor majore (terapia anginei pectorale şi a infarctului miocardic).

## 4.2. FACTORII DE RISC ÎN DEZVOLTAREA LEZIUNILOR ATEROSCLEROTICE

În legătură cu dezvoltarea leziunilor aterosclerotice, trebuie abordată şi relaţia dintre stabilitatea şi instabilitatea procesului ateroscleros care, la rîndul său, este dependent de modul cum diferiţi factori de risc influenţează progresia leziunilor spre fazele avansate şi — în cazul localizării coronariene care constituie elementul central în discuţia prezentei lucrări — condiţionează apariţia unui anumit tablou clinic (angor, infarct, aritmii etc.) sau a anumitor complicaţii, fapt esenţial în orientarea tratamentului şi profilaxiei. Dezvoltarea naturală a afectării arteriale aterosclerotice a coronarelor este influenţată de mai mulţi factori. Există factori specifici pentru anumite localizări? Aceeaşi factori operează cu aceeaşi pondere în toate formele şi/sau în toate stadiile evolutive ale cardiopatiei ischemice? Există



Scanned with OKEN Scanner

o diferențiere între angină și infarct, din acest punct de vedere, după cum susțin unii autori? Continuă să opereze aceiași factori de risc asupra evoluției naturale a cardiopatiei ischemice după apariția complicațiilor, cum ar fi de pildă infarctul miocardic? Sînt întrebări la care în stadiul actual se pot oferi prea puține răspunsuri consistente și documentate. Soluționarea acestor probleme ar oferi însă perspective noi terapiei și profilaxiei cardiopatiei ischemice. Medicina curativă nu este în măsură să soluționeze problemele morbidității și mortalității cardiovasculare. Asupra acestor aspecte vom mai reveni în capitolul referitor la profilaxia primară și secundară în cardiopatia ischemică.

Referindu-ne la cardiopatia ischemică și — în contextul de mai sus — la ateroscleroza coronariană, trebuie să subliniem că, pentru recunoașterea și diagnosticarea bolii într-o fază cît mai incipientă, o importanță hotărîtoare ar avea-o posibilitatea evidențierii substratului, al gradului, întinderii și stadiului de evoluție al leziunilor arteriale. Or, după cum se exprima Hochrein, diagnosticul de ateroscleroză... „este imposibil de făcut în clinică în fazele incipiente, dificil în cele avansate, sigur doar la necropsie"...

Procesul morbid ateroscleros coronarian se dezvoltă insidios, boala coronariană, manifestă clinic, exprimîndu-se (de regulă) într-un stadiu avansat. De aceea, se impune pe cît posibil identificarea persoanelor cu „risc crescut", diagnosticul cazurilor în stadii infraclinice, gruparea subiecților după probabilitatea apariției bolii coronariene, cercetarea eficacității măsurilor preventive în aceste colectivități. Rezultatele acestor modalități vor fi corelate cu cele clinice și experimentale, urmărindu-se astfel realizarea obiectivelor importante în cunoașterea patologiei, incidenței, diagnosticului precoce și a mijloacelor terapeutice.

Afectarea arterială coronariană generează dezechilibrul dintre aprovizionarea efectivă cu oxigen a miocardului și necesarul de oxigen. Prin aceasta, se rupe echilibrul dintre cerințele miocardului și posibilitatea fluxului coronarian de a le asigura.

Miocardul consumă oxigen pentru furnizarea energiei necesare activității electrice (generarea potențialului electric transmembranar) și mecanice (generarea tensiunii în fibre și scurtarea fibrelor miocardice). Raportul dintre cantitatea de energie necesară dezvoltării tensiunii intramiocardice și cea folosită pentru scurtarea fibrelor nu are o valoare constantă, ci variază în funcție de starea inotropă și cronotropă a inimii.

În condiții fiziologice, cea mai mare cantitate de energie este cheltuită pentru generarea tensiunii intramiocardice, în special în timpul fazei contracției izovolumice ventriculare și mai puțin în cursul desfășurării ejecției. Din aceste motive, tensiunea dezvoltată în fibrele miocardice (stresul parietal) constituie determinantul major, cu ponderea cea mai importantă, privind consumul de $O_2$ al miocardului.

Pe de altă parte, atunci cînd este vorba de cardiopatia ischemică a cărui substrat îl reprezintă în cea mai mare parte ateroscleroza coronariană, atunci cînd se discută istoria naturală a bolii sau cînd se pune problema recunoașterii sale precoce, referința o constituie tot arteriopatia coronariană aflată în fazele ei avansate, obstructive, sau însoțită de complicații. Este surprinzătoare, sau în orice caz inexplicabilă, inconsecvența autorilor în transpunerea concepțiilor moderne, actuale despre apariția și dezvoltarea aterosclerozei în clinica bolii, în înțelegerea integrativă și dinamică a raporturilor anatomoclinice.



Scanned with OKEN Scanner

Nu există astăzi nici un dubiu sau, cel puțin, putem afirma că există o suficientă și solidă argumentație științifică, pentru a putea accepta că ateroscleroza coronariană — respectiv cardiopatia ischemică de natură aterosclerotică — este expresia locală (a se înțelege miocardocoronariană !) a unei boli generale, nelegate în mod obligatoriu de vîrstă, cu manifestări generale neuroendocrine, metabolice, vasculare, hematice, a căror expresie locală o constituie arteriopatia coronariană cronică de tip obstructiv și a cărei corespondență anatomoclinică o reprezintă tablourile (manifestările) clinice despre care am discutat în partea introductivă a acestui capitol. De asemenea, este unanim acceptat azi că boala coronariană are o lungă evoluție în timp — după majoritatea autorilor este vorba de cel puțin două-trei decenii ! — din care cea mai mare parte este latentă, doar anatomică, fără nici o manifestare clinică. Cercetări experimentale și observații anatomoclinice sugerează că această evoluție este marcată de perioade de latență sau chiar de regresiune. Cardiopatia ischemică de natură coronariană, aterosclerotică, nu este — după expresia lui Stamler (cit. de Orha, 1981) — .. „nici inevitabilă, nici ireversibilă; mai degrabă este prevenibilă și (pînă la un punct) curabilă" ...

Prin prisma acestei concepții, atunci cînd discutăm istoria naturală a cardiopatiei ischemice, trebuie de la bun început să facem distincție între perioada de constituire a cardiopatiei coronariene (a se înțelege a aterosclerozei !) și perioada de debut a simptomatologiei clinice.

Ca o concluzie generală a cercetărilor întreprinse de noi încă din perioada anilor 1950—1960, noi am acceptat ipoteza — susținută de altfel de numeroase cercetări experimentale, epidemiologice și clinice — că ateroscleroza (inclusiv cea coronariană !) este o boală generală condiționată multifactorial, cu o patogenie complexă și o evoluție dinamică stadială.

Elementul central în „clasificarea stadială" propusă de noi îl constituie distincția dintre o *perioadă preclinică*, asimptomatică în general, și o *perioadă clinic manifestă*, în care leziunile anatomice sînt de obicei avansate. Subliniem că „orizontul clinic" propus de noi ca un element distinctiv între cele două stadii ar corespunde unor modificări aterosclerotice avansate, fără ca aceasta să însemne că nu este posibilă existența unor manifestări clinice — cel puțin funcționale, dar chiar și apariția unor complicații, ca de exemplu infarctul — în stadii cu modificări anatomice mai puțin exprimate, după cum este posibilă și existența unor forme „latente clinic", asimptomatice chiar și în stadiul foarte avansat al aterosclerozei coronariene complicate (de exemplu, existența infarctelor miocardice „mute", „tăcute").

Al doilea factor de importanță conceptuală în clasificarea stadială a bolii îl constituie acceptarea existenței unei perioade de *preboală* în care coexistă acțiunea factorilor de risc cunoscuți cu o stare de sănătate (cel puțin aparentă !) și în care, din punct de vedere anatomic, nu se găsesc leziuni sau modificări de tip aterosclerotic, găsindu-se cel mult infiltrații lipidice sau forme de pete sau striuri (*lipid streakes*, ale autorilor anglo-saxoni), pe care unii autori le consideră fiziologice.

Cu timpul (fig. 4.2), prin impactul și efectul cumulativ al factorilor de risc, modificările anatomice evoluează spre organizarea plăcii fibroase și asocierea unor tulburări funcționale sau metabolice complexe, care pot fi puse în evidență prin explorări clinice și funcționale (teste de încărcare metabolică sau coronariană). Noi denumim acest stadiu *preclinic* („umo-



Scanned with OKEN Scanner

ral" sau „funcţional", după unii autori) şi, cel puţin parţial, el poate fi surprins la o investigaţie clinică mai amănunţită, deşi evidenţierea leziunilor ateromatoase în această etapă este foarte dificilă, dacă nu imposibilă, *in vivo*. Probele de încărcare metabolică sau coronariană amintite, utilizarea metodei Doppler, a izotopilor radioactivi (cu marcarea lipidelor, trombocitelor sau a fibrinei) ar putea deschide noi perspective pentru diagnosticul precoce al aterosclerozei coronariene.

În etapa actuală, recunoaşterea bolii este posibilă doar în stadiul clinic manifest, cînd apar tablourile clinice clasice ale cardiopatiei ischemice.

O astfel de clasificare nu este utilă numai din punct de vedere teoretic sau didactic, pentru a prezenta „dezvoltarea legică şi istorică" a aterosclerozei coronariene, ci, în concepţia noastră, are mai ales e însemnătate practică, pragmatică, întrucît poate servi drept bază pentru elaborarea unui plan de măsuri complex de depistare precoce în masă a bolii, de tratament curativ şi mai ales de profilaxie primară şi secundară a bolii.

În figura 4.4, prezentăm în rezumat experienţa noastră atît în domeniul cercetărilor şi studiilor efectuate în legătură cu etiopatogenia ate-

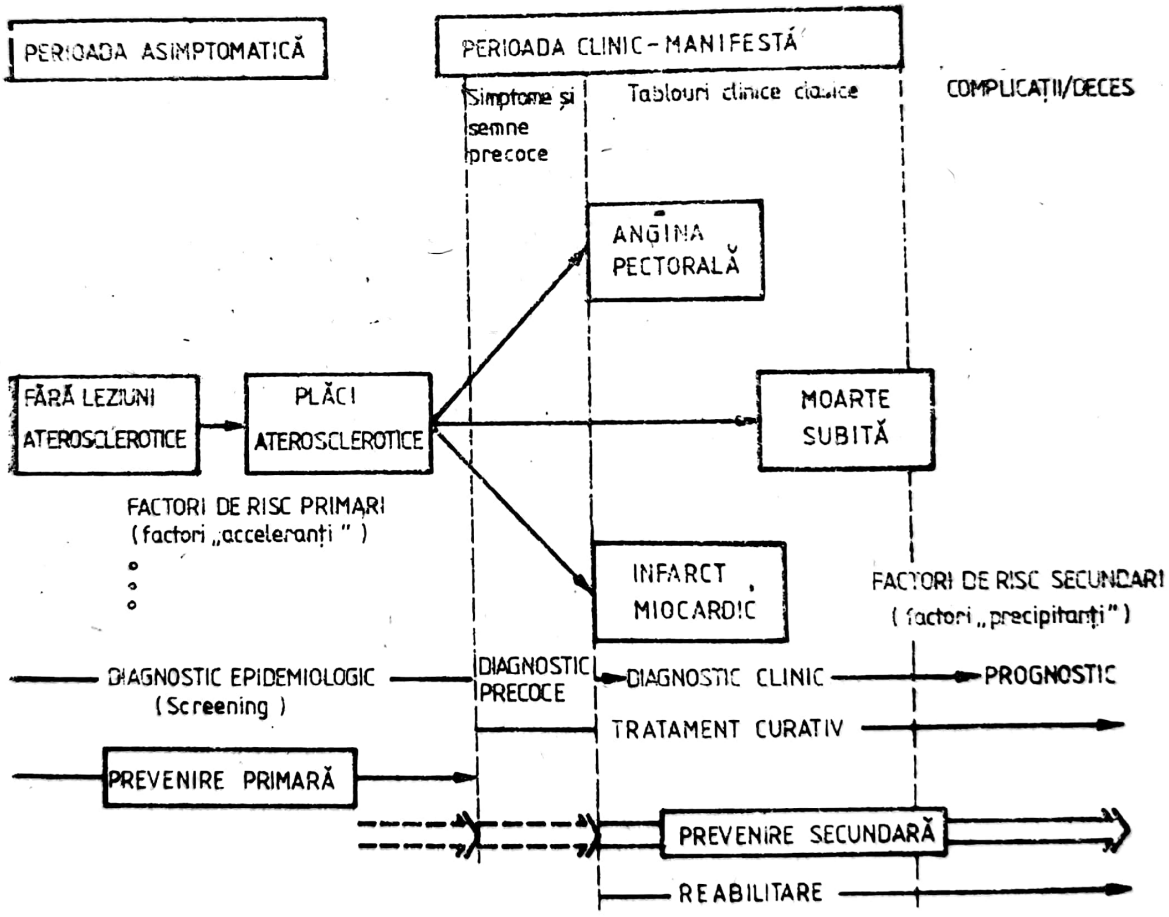



Fig. 4.4. — Sinteza datelor referitoare la evoluţia cardiopatiei ischemice de natură aterosclerotică, precum şi fundamentarea ştiinţifică a prevenirii primare şi secundare.

rosclerozei, cît şi cele legate de Registrul cardiopatiei ischemice acute, şi a Reabilitării şi Prevenirii secundare a infarctului miocardic, două proiecte de cooperare internaţională la care a participat Staţia Pilot OMS de la ASCAR, condusă de I. Orha.

Este evident că, atît concepţia pe care se bazează cît şi orientarea care rezultă din schema prezentată, au un caracter preventiv. Elementele esenţiale sînt reprezentate de depistarea bolii în fazele incipiente (în perioadele de constituire), în descoperirea tuturor cazurilor (depistare în masă) şi urmărirea (dispensarizarea) de lungă durată a cazurilor descoperite. Pe de altă parte se intrică măsuri comprehensive terapeutice şi profilactice de la profilaxia primară la tratamentul fazei acute, manifeste, pînă la profilaxie secundară, reabilitare şi tratament al complicaţiilor (profilaxie „terţiară"?).

Întrucît vom mai reveni în cursul lucrării noastre asupra unor aspecte legate de prevenirea primară şi, mai ales, de prevenirea secundară şi reabilitare, în cele ce urmează vom prezenta doar istoria naturală a infarctului miocardic, aşa după cum rezultă din Registrul infarctului miocardic (Staţia Pilot OMS, ASCAR, Centrul OMS nr. 03, Bucureşti) şi problematica simptomatologiei prodromale în infarctul miocardic (preinfarct), aspecte ce au constituit, în perioada anilor 1970—1980, obiectul de studiu al unui vast program de cooperare internaţională, coordonat de OMS şi al unei tematici de cercetare prospective, conduse de unul din autori (dr. I. Orha).

## 4.3. CONSIDERAŢII ASUPRA DIAGNOSTICULUI PRECOCE A BOLII CORONARIENE
(faza preclinică, stadiul clinic latent)

Cu privire la diagnosticul bolii coronariene clinic latente, trebuie reliefat că evoluţia cunoştinţelor despre ateroscleroză şi perfecţionarea mijloacelor de investigare a circulaţiei coronariene au schimbat conceptul clasic despre diagnosticul precoce al bolii. Se ştie că substratul anatomic cel mai frecvent al sindroamelor coronariene este ateroscleroza. La originea acestui proces se găseşte un complex de tulburări funcţionale : tulburări metabolice, generale şi arteriale, tulburări circulatorii şi sanguine, nervoase şi endocrine. Unele din acestea pot fi puse în evidenţă prin examenul clinic sau prin procedee curente de laborator.

În cursul ultimelor două decenii, mijloace noi de investigaţie ce merg de la electrocardiograma de repaus şi efort pînă la coronarografie, ecocardiografie şi scintigrafie au creat posibilitatea de a depista formele clinic latente ale bolii coronariene sau stadiile sale incipiente, preclinice.

Într-un asemenea context, trebuie amintit că leziunile apar foarte de timpuriu, la vîrste relativ tinere şi evoluează lent. Se apreciază că ar fi necesară o perioadă de 20—30 ani pînă ce stenoza arterială să atingă un asemenea grad încît, prin ea însăşi, să producă un deficit de circulaţie care să determine manifestări clinice datorite ischemiei.

Este de asemenea stabilit că nu există o concordanţă totală între anatomic şi funcţional. Au fost puse în evidenţă leziuni avansate la indivizi fără suferinţe coronariene, în timp ce la alţii, cu angină pectorală sau infarct miocardic, coronarografia pune în evidenţă doar leziuni discrete, în unele cazuri acestea lipsind complet.

Rezultă că, sub aspect teoretic, s-ar putea face o distincţie între o primă etapă „funcţională" şi o etapă următoare, „anatomică". Din punct de vedere clinic, o asemenea clasificare pare a fi inutilă, leziunile anatomice



Scanned with OKEN Scanner

fiind de regulă prezente și la indivizii etichetați cu predispoziție la coronaropatii.

Cercetările epidemiologice inițiate la Framingham, prin identificarea factorilor de risc ai aterosclerozei, ne permit să recunoaștem în prezent persoanele cu o susceptibilitate mărită la îmbolnăvire. Treptat, conceptul factorilor de risc a trecut din domeniul epidemiologiei în acela al clinicii, obligînd medicul să gîndească și să acționeze în termenii medicinii preventive.

Ca rezultat al cercetărilor efectuate în aceste din urmă direcții, avem astăzi o idee mai clară despre *istoria naturală a bolii coronariene*. Ca urmare, se deschid noi posibilități în domeniul profilaxiei și se realizează una din condițiile esențiale pentru aprecierea eficienței oricărui mijloc de tratament, fie medical fie chirurgical.

În concepția actuală, noi distingem în evoluția bolii coronariene două stadii :

— stadiul *preclinic* ce poate fi recunoscut prin depistarea leziunilor coronariene clinic latente și prin identificarea indivizilor cu risc crescut de îmbolnăvire ;

— stadiul *clinic* manifest, în care se încadrează sindromul clasic al anginei pectorale, infarctul miocardic, moartea subită și formele cu tulburări de ritm sau insuficiență cardiacă.

Această împărțire stadială are ca suport teoretic următoarele elemente care trebuie subliniate :

— În bolile cronice zise degenerative, trecerea de la stadiul de sănătate la cel de boală și de la formele incipiente, funcționale, la formele cu leziuni avansate și complicații se desfășoară în mod progresiv și în timp îndelungat.

— Substratul anatomic cel mai frecvent al sindroamelor coronariene, ateroscleroza, este prezent cu mult înaintea apariției manifestărilor clinice. Velican și Velican (1983) au constatat, în cursul cercetărilor privind istoria naturală a cardiopatiei ischemice, necroza intimei ce poate fi detectată la vîrste foarte tinere, respectiv în cursul copilăriei și al adolescenței. Inițial, în copilărie, necroza afectează zone mici, pentru ca apoi focare de necroză să fie găsite la adulții tineri. Dezvoltarea mai precoce și evoluția mai rapidă se corelează cu sexul masculin, cu unele deviații ale tipului comun de distribuție a arterelor coronare și cu prezența factorilor de risc (tabagismul, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia etc.). Simptomatologia clinică apare doar în momentul (stadiul, perioada) cînd stenoza arterială atinge un grad înaintat și mecanismele de adaptare, fie funcționale, fie anatomice (cum este, de exemplu, circulația colaterală) nu mai pot face față cerințelor.

Între substratul morfologic — care, în majoritatea cazurilor, este reprezentat de leziuni de tip aterosclerotic — și manifestările funcționale sau tablourile clinice clasice nu există nici o corelație absolută și nici un paralelism perfect. Modificările de tip aterosclerotic apar cu mult înaintea manifestărilor clinice, care sînt de obicei expresia unui stadiu avansat, consecință a procesului de obstrucție arterială și a deficitului de irigație corespunzător. Pe de altă parte, relația dintre gradul de stenozare și deficitul de irigație este condiționat atît de caracteristicile morfofuncționale ale patului vascular arterial (structură elastică sau musculară, dezvoltarea circulației colaterale etc.), cît și de particularitățile funcționale hemodinamice (circulație coronariană, circulație periferică musculară etc).



Scanned with OKEN Scanner

Pe lîngă aceste considerente, nu poate fi omisă nici observaţia, extrem de importantă pentru accidentul coronarian, că de multe ori complicaţiile majore ale aterosclerozei pot să apară şi în stadii mai precoce, mai incipiente, datorită interferenţei patologice dintre procesul de aterogeneză şi cel de trombogeneză.

Mijlocul de investigaţie cel mai adecvat ce permite punerea în evidenţă a paralelismului dintre modificările anatomice, tulburările funcţionale şi manifestările clinice este angiocoronarografia. Aplicarea ei necesită însă condiţii tehnice particulare şi experienţă îndelungată. Metoda este costisitoare şi nu este lipsită de riscuri, fapt ce îi limitează valoarea practică rezervîndu-i condiţiile arătate la capitolul 6.

## 4.4. CONSIDERAŢII ASUPRA TABLOULUI CLINIC AL INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT ŞI ASUPRA FAZEI SALE PRODROMALE

S-ar părea, la prima vedere, că este inutil, sau cel puţin lipsit de interes — ca să se discute tabloul clinic al uneia dintre cele mai răspîndite (şi aparent cunoscute !) forme ale cardiopatiei ischemice. Descrierea clasică a manifestărilor clinice din infarctul miocardic acut, făcută de Herrick în 1892, a fost treptat îmbogăţită cu ajutorul experienţei cîştigate şi, mai ales, prin mijloacele tot mai perfecţionate de diagnostic clinic şi de laborator. S-a crezut, la un moment dat, că tabloul clinic, clasic al bolii nu mai poate admite nici o completare şi/sau nici o revizuire critică.

Unele observaţii clinice şi, mai ales, cercetările epidemiologice de tip prospectiv şi confruntările anatomoclinice au arătat că frecvenţa şi distribuţia IM în populaţia generală, istoria sa naturală, formele de debut precum şi manifestările clinice şi, în fine, modalităţile de evoluţie sînt insuficient şi doar parţial sau fragmentar cunoscute. O atenţie deosebită în această direcţie au atras constatările făcute în cazul necropsiilor din moartea subită în care, pentru perioada de vîrstă între 40—60 de ani, infarctul miocardic a fost găsit într-o proporţie impresionantă (60 — 75% !).

*Tabelul 4.2*

**Surse de informare în infarctul miocardic**

| | |
|---|---|
| Fişa de consultaţie (circumscripţie) | 44 % |
| Foaia de observaţie (spital) | 4 % |
| Bilet de ieşire din spital | 1 % |
| ECG | 3 % |
| Certificat de deces | 6 % |
| Buletin de autopsie | 6 % |
| Alte surse : | |
| Consultaţie Staţia de Salvare, Staţia-pilot | 37% |

De asemenea în acelaşi sens, pledează datele cercetărilor populaţionale care au descoperit un mare număr de infarcte miocardice vechi, necunoscute şi fără o istorie clinică sugestivă. În privinţa IM, sursele de informare sînt date în tabelul 4.2, iar incidenţa pe sexe în tabelul 4.3.

Cîteva date ce provin din unele studii populaţionale făcute în perioada anilor 1960—1980, inclusiv ale noastre, arată care este proporţia



Scanned with OKEN Scanner

cazurilor ce decedează rapid sau în afara spitalului, înainte de a fi examinate de medic şi la care nu se poate cunoaşte modalitatea debutului şi nici simptomatologia clinică ce a premers şi a însoţit atacul cardiac (tabelul 4.4).

Pe lîngă cele de mai sus, trebuie luat în considerare şi faptul că aproximativ 60—70% din cazurile cu „atacuri cardiace" (infarcte mio-

*Tabelul 4.3*

**Repartizarea pe sexe a infarctului cert**

| | | |
|---|---|---|
| ♂ | 91 cazuri | 58,3% |
| ♀ | 65 cazuri | 41,7% |
| TOTAL | 156 cazuri | 100% |

*Tabelul 4.4*

**Proporţia cazurilor cu infarct miocardic în raport cu decesele extraspitaliceşti în primele 24 de ore de la accidentul cardiac**

| Studiul şi autorii | Nr. decese prin infarct miocardic | Vîrsta (ani) | Sex | % decese extra-spitaliceşti | % decese în prima oră | % decese în primele 24 ore |
|---|---|---|---|---|---|---|
| FRAMINGHAM (1966) Kannel şi colab. | 97 | 30—62 | M+F | 41,9 | 26,0% | — |
| BALTIMORE (1966) Kuller şi colab. | 1030 | 40—67 | M+F | 67,0 | — | 72,0% |
| BELFAST (1968) McNeilly şi colab. | 998 | toate vîrstele | M+F | 59,7 | 63,0%* | 92,0%* |
| EDINBURG (1972) Armstrong şi colab. | 548 | pînă la 70 | M+F | 73,0 | 45,0 | 75,8 |
| BUCUREŞTI Registrul de infarct miocardic (1974) Orha şi colab. | 158 | 20—65 | M+F | 79,0 | 36,0 | 57,0 |
| Registrul de infarct miocardic OMS (1976) | 4135 | 20—65 | M+F | 70,7 | 40,7 | 65,0 |

* = % din decesele extraspitaliceşti.

cardice) au în antecedente fie semne sau simptome sugestive pentru cardiopatia ischemică, fie sînt prezenţi anumiţi factori de risc. Dealtfel, o analiză retrospectivă făcută în cazul morţilor subite arată că aproximativ 25—50% din totalitatea cazurilor au consultat medicul pentru simptome caracteristice în ultimele 2—4 săptămîni.

În fine, o trecere critică în revistă şi un bilanţ al datelor existente arată că se ştie prea puţin despre destinul bolnavilor care au supravieţuit



Scanned with OKEN Scanner

unui accident coronarian, că nu se cunoaşte durata şi nici calitatea supravieţuirii iar evaluarea măsurilor de prevenire secundară şi de reabilitare este foarte greu, dacă nu imposibil, de făcut.

În faţa acestor probleme s-a impus necesitatea unei reevaluări a cunoştinţelor clasice şi a găsirii unor modalităţi corespunzătoare de studiu cu găsirea unei metodologii adecvate de depistare precoce şi de cunoaştere reală a tuturor cazurilor de infarct (din întreaga populaţie), de urmărire şi control, de evaluare a măsurilor terapeutice şi de prevenire. Sub egida Oficiului European al OMS (Copenhaga) s-a organizat un proiect cooperativ de studiu, din care a făcut parte şi Staţia-Pilot OMS din cadrul Centrului ASCAR, Bucureşti (dr. I. Orha), proiect intitulat *Registrul cardiopatiei ischemice acute*. Rezultatele publicate în 1976 şi 1977 au adus multe lucruri noi, unele chiar surprinzătoare, şi constituie o bază metodologică şi un punct de plecare pentru organizarea cercetărilor epidemiologice şi clinice în acest domeniu.

Alegerea infarctului miocardic acut ca expresie a cardiopatiei ischemice s-a făcut pe baza argumentelor etiologice, patogenetice şi a datelor anatomice care dovedesc că infarctul miocardic este forma cea mai caracteristică, cea mai frecventă şi cea mai importantă a cardiopatiei ischemice de natură aterosclerotică.

Unul din primele elemente informative care se poate obţine prin acest tip de investigaţie (Registrul infarctului miocardic) îl constituie stabilirea incidenţei reale a bolii în populaţia generală. Astfel, în cadrul populaţiei studiate (sectorul IV al Municipiului Bucureşti) incidenţa (numărul nou de cazuri apărute într-un an) infarctului miocardic a fost de 1,5%. După cum se poate vedea, deşi există mari diferenţe între grupele de vîrstă şi sex, totuşi accidentul coronarian poate să apară în orice categorie (tabelul 4.5).

*Tabelul 4.5*

**Incidenţa infarctului miocardic (‰) pe grupe de vîrstă şi sex în Bucureşti (Reg. IM, Proiect OMS)**

| Sex | Grupe de vîrstă (ani) | | | | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 20—39 | 40—44 | 45—49 | 50—54 | 55—59 | 60—64 | |
| M | 0,1 | 0,8 | 1,5 | 3,1 | 4,9 | 6,1 | 1,5 |
| F | 0,01 | 0,3 | 0,6 | 0,7 | 1 | 2,5 | 0,5 |

Un element util pentru practica medicală îl constituie sistematizarea şi stabilirea unor criterii şi categorii orientative de diagnostic, bazate pe datele electrocardiografice, pe determinarea enzimelor serice, pe caracteristicile tabloului (istoriei) clinic şi pe modificările anatomohistologice obţinute prin autopsie (tabelul 4.6).

Pe baza acestor criterii se poate stabili diagnosticul de infarct miocardic cert şi respectiv posibil, categorii de diagnostic care sînt utile nu numai în cercetările epidemiologice, de tip populaţional, ci corespund şi multor situaţii întîlnite în practica medicală. În materialul studiat de noi (Orha, 1974; Reg. inf. OMS, 1976), se evidenţiază în mod clar justificarea utilizării acestor categorii de diagnostic; astfel, din totalul deceselor înregistrate, 50% au fost diagnosticate clinic şi confirmate autopsic, 20%



Scanned with OKEN Scanner

au fost diagnosticate doar la autopsie, iar 30% au fost diagnosticate ca infarcte posibile (clinic, ECG și enzimatic) dar nu au fost autopsiate (fig. 4.5).

Ceea ce merită să fie subliniat și reținut este proporția în care suspiciunea de infarct făcută la primul examen medical competent se con-

*Tabelul 4.6*

**Criterii și categorii de diagnostic în infarctul miocardic**

| | | E.C.G. (a) | Enzime (b) | Istorie clinică (c) | Autopsie (d) |
|---|---|---|---|---|---|
| Infarct sigur | a | + | − | − | − |
| | b | ± | + | − | − |
| | c | − | + | + | − |
| | d | − | − | − | + |
| Infarct posibil | a | − | − | − | − |
| | b | − | − | ± | − |
| | c | − | − | − | ± |
| Date insuficiente | | − | − | − | − |

firmă după examenul clinic amănunțit, incluzînd și date de laborator și investigații funcționale invazive sau neinvazive. Se vede (fig. 4.6) că doar aproximativ jumătate din cazurile internate în secția de terapie intensivă cu suspiciune de infarct sînt confirmate, la 29% excluzîndu-se acest diagnostic, iar în 21% rămîne o probabilitate de infarct fără să se poată obține un diagnostic cert.

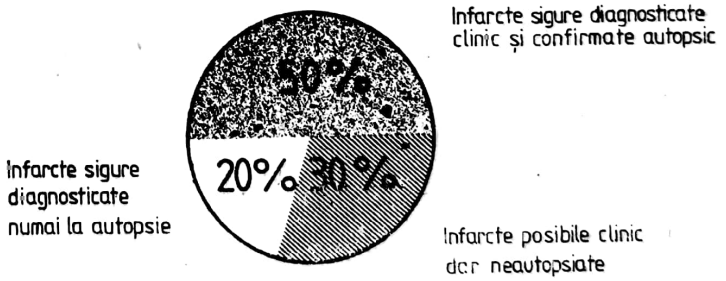



Fig. 4.5. — Totalitatea cazurilor de deces prin infarct miocardic cert și respectiv posibil.

Mortalitatea generală înainte de primul examen medical (deces subit la domiciliu, în timpul transportului la spital sau la spital, înainte de a se face un examen medical corespunzător) este extrem de ridicată. Din totalul de 371 infarcte miocardice înregistrate, au decedat 158 (34%), ceea ce pledează pentru faptul că, la peste 1/3 din cazurile înregistrate, nu se poate aprecia care a fost simptomatologia care a precedat sau a însoțit infarctul miocardic.

Legat de gradul de fatalitate al accidentului coronarian, subliniem și pe materialul studiat de noi, importanța pe care o are pentru supraviețuire perioada imediat următoare atacului acut. Astfel, după cum



Scanned with OKEN Scanner

se poate vedea în tabelul 4.7, din totalul supraviețuitorilor atacului acut, mor în prima lună 19% (unul din fiecare cinci bolnavi cu infarct !).

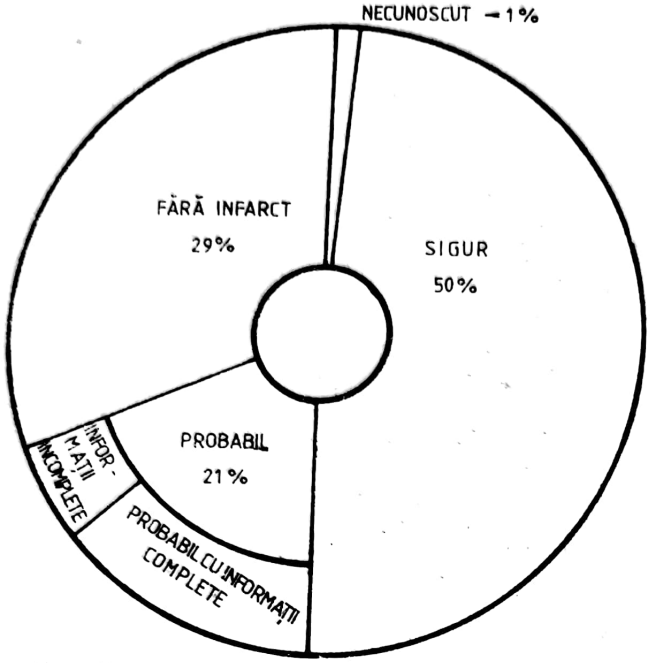



Fig. 4.6. — Categorii de diagnostic de infarct miocardic.

Dacă se analizează însă intervalul de la debut pînă la deces, se constată că peste 75% din decesele ce apar în prima lună survin în primele 24 ore (mai ales în primele 4 ore !). Reiese deci importanța pe care o are

*Tabelul 4.7*

**Indicele de fatalitate al accidentului coronarian acut**

| | |
|---|---|
| Primele 24 ore de la Debut | 14% |
| 24 ore — 1 săptămînă | 4% |
| 1 săptămînă — 4 săptămîni | 1% |
| TOTAL<br>Decese în prima lună | 19% |

timpul ce se scurge între apariția primelor semne ce anunță atacul cardiac și solicitarea ajutorului medical, întrucît se știe că majoritatea deceselor precoce din infarctul miocardic sînt datorate instabilității electrice a inimii, condiție clinică ce poate fi controlată, în majoritatea cazurilor cu ajutorul unei asistențe medicale calificate. Din păcate acest „timp de decizie" al pacientului este total nesatisfăcător. După cum reiese din cercetările întreprinse de noi, peste 50% din pacienți solicită ajutorul medical (sau se prezintă la medic) după 6—10 ore, uneori chiar după 24 ore (tabelul 4.8).

*Tabelul 4.8*

| | Sub 30 min. | 30—60 min | 60—120 min | 2—24 ore | peste 24 ore |
|---|---|---|---|---|---|
| % | 19,0 | 13,9 | 8,9 | 39,2 | 19,0 |



Scanned with OKEN Scanner

Un fapt care grevează prognosticul imediat în infarctul miocardic acut îl constituie şi faptul că tratamentul specific contra tulburărilor de ritm sau conducere, care ar putea salva în multe situaţii viaţa bolnavului, întîrzie foarte mult datorită practicii de a institui o terapie „agresivă" doar în condiţii spitaliceşti şi numai după stabilirea unui diagnostic complet (examen clinic, ecg, de laborator) de către cadre medicale calificate. Experienţa unor ţări şi centre medicale arată că doar într-un procentaj nesemnificativ al cazurilor (2—5%), serviciile de Salvare administrează o medicaţie de prevenire a unor grave complicaţii sau a decesului precoce. În experienţa noastră (Orha, 1984), doar 2,7% din totalitatea suspiciunilor de infarct care au solicitat ajutorul de urgenţă au primit o medicaţie de combatere a aritmiilor grave sau de limitare a extinderii infarctului (terapie miocardică protectivă). Noi am propus, în cadrul cercetărilor noastre, aplicarea nediscriminatorie a unui tratament cu xilină (fie i.v., fie i.m.), în toate cazurile de suspiciune de infarct cu o tahicardie ce depăşeşte frecvenţa de 100 de bătăi pe minut, şi a unei injecţii de 1/2 mg sulfat de atropină în toate cazurile de bradiaritmii (respectiv bradicardii) cu o frecvenţă sub 50 de bătăi pe minut, la primul contact pe care corpul medicosanitar (medic de salvare, medic de circă, asistent sau soră medicală) îl are cu bolnavul ce solicită ajutor de urgenţă pentru suspiciune de accident coronarian acut. Tratamentul propus de noi, fără să fie legat de posibilitatea apariţiei unor fenomene secundare nocive, poate duce la prevenirea unei instabilităţi electrice fatale, asigurînd bolnavului în perioada de transport sau pînă la diagnosticul definitiv şi instituirea unei terapii definitive, un coeficient de securitate pentru controlul tulburărilor de ritm sau conducere.

Un alt aspect deosebit de interesant, puţin cunoscut, dar extrem de important pentru organizarea serviciilor medicale de urgenţă şi al asistenţei bolnavilor cardiovasculari îl constituie repartiţia orară a infarctului miocardic.

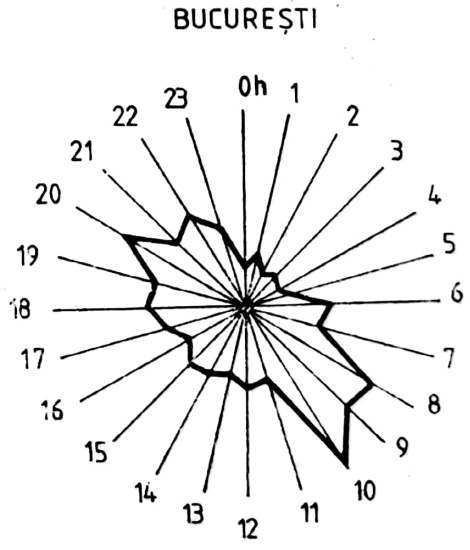



Fig. 4.7. — Incidenţa nictemerală a infarctului miocardic. Se constată o creştere a frecvenţei între orele 6—12 şi 18—22.

În contrast cu ceea ce era menţionat în unele lucrări clasice despre apariţia nocturnă a infarctului miocardic, mai ales între orele 24—6, analiza cazuisticii noastre (fig. 4.7) arată că cele mai multe atacuri cardiace apar în cursul dimineţii (orele 6—12) şi al serii (orele 18—22).

Pe de altă parte, legat de locul de apariţiei, în opoziţie cu ceea ce în mod obişnuit se crede, debutul infarctului miocardic este prea puţin con-



Scanned with OKEN Scanner

diţionat de efortul fizic sau solicitarea profesională, cele mai multe atacuri cardiace producîndu-se în repaus şi la domiciliu, după cum reiese evident din tabelul de mai jos.

*Tabelul 4.9*

| | Locul debutului | Locul decesului |
|---|---|---|
| La lucru | 8 % | 0 % |
| Acasă | 74 % | 63 % |
| La spital | 1 % | 21 % |
| Alte locuri | 11 % | 17 % |
| Loc necunoscut | 6 % | 0 % |

Ceea ce este important de reţinut este faptul că observaţiile noastre se suprapun peste cele făcute în majoritatea centrelor de cardiologie care au participat la studiul cooperativ internaţional coordonat de OMS a cărui rezultate au fost publicate în 1976/77.

Nu este nici locul nici cazul să analizăm aici în detaliu modalităţile de debut, complicaţiile precoce sau tardive, indicii de prognostic apropiat sau îndepărtat, simptomatologia subiectivă şi obiectivă, antecedentele, factorii de risc prezenţi sau bolile asociate, date publicate parţial sau în curs de publicaţie (Orha, 1984). Dorim să subliniem, în contextul lucrării de faţă, că tabloul clinic al infarctului miocardic nu este încă pe deplin lămurit, că datele existente se referă doar la manifestările clinice ale cazurilor care au fost luate în evidenţă sau au beneficiat de examen şi ajutor medical.

Există un mare număr de cazuri „silenţioase" sau morţi subite, a căror cunoaştere clinică şi apreciere critică ar putea să constituie o bază mai largă şi mai ştiinţifică pentru completarea cunoştinţelor referitoare la faza prodromală a infarctului miocardic şi a manifestărilor de debut ale IM şi pentru profilaxia şi combaterea acestei redutabile boli cardiace.

De aceea am dori să ne oprim asupra unor aspecte a căror cunoaştere o considerăm deosebit de importantă pentru practica medicală: este vorba de perioada prodromală a infarctului miocardic, simptomatologia premonitorie a acestuia.

Cunoaşterea fazei ce precede infarctul miocardic ar permite salvarea multor vieţi şi ar împiedica deteriorările biologice şi funcţionale cauzate de infarct, care sînt uneori ireversibile în ciuda tuturor eforturilor terapeutice.

Existenţa unei faze simptomatice care precede infarctul a fost semnalată încă din perioada pionieratului în acest domeniu (Herrick, 1912; Levine, 1924 ş.a.). În anul 1937, Feil face prima încercare de apreciere a frecvenţei acestor simptome prodromale prin studierea lor retrospectivă şi descrie „sindromul pretrombotic". În aceeaşi perioadă, Samson şi Eliascher definesc cadrul „ocluziei coronariene iminente".

În perioada care urmează, o serie de autori studiază retrospectiv perioada care precede atacul de infarct şi descriu o serie de observaţii clinice urmărite timp îndelungat, ceea ce a permis conturarea cadrului clinic al acestei aşa-zise faze prodromale. În cursul ultimelor patru decenii autorii au denumit această fază în mod diferit: iminenţă de infarct (Theodorescu, 1947); fază prodromală (Moga, 1945) sau stare de preinfarct (Moga,

1953); sindrom de preinfarct (Levenkov, 1957; perioadă prodromală, premonitorie (Lenègre, 1962); angină preinfarctică (Resnik, 1963); *variant angina* (Prinzmetal, 1960); angină instabilă (Oliver şi Julian, 1968).

O nouă etapă în cunoaşterea şi studiul fazei prodromale începe odată cu apariţia secţiilor de terapie coronariană (CCU*) în anii 1961—1962, ceea ce a dus la scăderea mortalităţii precoce (din primele 24 de ore) prin controlul eficient al instabilităţii electrice a inimii (tulburări maligne de ritm, îndeosebi fibrilaţia ventriculară). Majoritatea supravieţuitorilor morţii clinice aparente, a situaţiilor clinice la limită s-au dovedit a avea tulburări grave de ritm sau conducere, care au fost prevenite prin terapia intensivă aplicată (defibrilare, masaj cardiac şi respiraţie artificială, pacing extern etc.).

Cercetările retrospective efectuate asupra pacienţilor internaţi în CCU (Salamon, 1969; Killin, 1968, 1972), precum şi studiul certificatelor de deces (Kuller, 1969) au adus dovezi incontestabile în sprijinul existenţei unei faze prodromale în infarctul miocardic. La fel, studii întreprinse în moartea subită (Vedin, 1972; O'Alonze, 1975; Wilhemsen, 1976) au arătat prezenţa unor simptome în perioada premergătoare decesului (de la ore, pînă la zile sau săptămîni). Astfel, peste 65% din cazurile de infarct şi aproximativ 50% din morţile subite au prezentat o simptomatologie mai mult sau mai puţin specifică în săptămînile care au precedat accidentul (2—4 săptămîni) şi au consultat medicul generalist sau specialist, fără ca să se fi făcut examinări speciale (ecg, enzime serice, monitorizare etc.) care ar fi putut evidenţia un substrat evolutiv coronarian. În cercetările făcute de noi (I. Orha, *Registrul infarctului miocardic acut*, 1974), am găsit, în cazurile cu infarct miocardic acut care au decedat în afara spitalului şi/sau înaintea unui examen medical complet, faptul că, în perioada care a premers accidentului fatal, peste 25% din cazuri s-au prezentat la un control medical pentru acuze nespecifice, fără ca să se suspecteze existenţa unui infarct sau riscul posibil al unui accident coronarian iminent sau apropiat. Cînd investigaţia retrospectivă s-a extins asupra ultimelor 4 săptămîni, procentajul s-a ridicat la peste 50% (tabelul 4.10).

*Tabelul 4.10*

**Consultaţii medicale în perioada ce a precedat accidentul coronarian fatal**

| Consultaţii efectuate | În ultimele 2 săptămîni | În ultimele 4 săptămîni |
|---|---|---|
| da | 25% | 50% |
| nu | 60% | 30% |
| lipsă informaţie | 15% | 20% |

În alte studii, aceste procentaje se ridică pînă la 60—70% (Kuller, 1969).

Problema nerezolvată încă este delimitarea unei posibile categorii de simptome specifice şi cunoaşterea valorii lor predictive. Simptomele pot fi fie vagi şi nespecifice (senzaţie de oboseală şi slăbiciune, depresie, insomnii, indigestie), fie de tip cardiovascular (scăderea toleranţei la efort,

* *CCU, Coronary-Care Unit* = unitate de supraveghere a coronarienilor

dispnee de efort, palpitaţii, dureri precordiale, cu sau fără caracter de angină). De cele mai multe ori, aceste simptome nu sînt condiţionate de activitatea zilnică, profesională (efort fizic, încordare psihică) şi, cu ocazia efectuării controlului medical, nu se însoţesc de modificări ale aparatului cardiovascular (fizice, ecg, biologice) care să sugereze iminenţa atacului cardiac.

În mod special a atras însă atenţia valoarea predictivă a durerilor de tip anginos, fie sub forma unei angine recent apărute („angor *de novo*"), fie a înrăutăţirii, agravării unei angine pectorale prezente („angor instabil", „angor agravat"). Şcoala românească de cardiologie (Iliescu, Moga şi colab., P. Teodorescu şi colab., Velican, Negoiţă, Karassi, B. Theodorescu şi colab., Vlaicu, Olinic, Mihail şi Popescu, Gherasim, Zăgreanu, Oprian, Pogăceanu) au adus contribuţii importante la delimitarea impactului pe care angina pectorală îl are în iminenţa de infarct sau în contextul simptomatologiei premonitorii a infarctului. Autorii români, ca dealtfel şi alţi cercetători (Nichol şi colab., 1959; Wood, 1961, Lenègre şi colab., 1962 etc.), au adus contribuţii şi în ceea ce priveşte eficienţa tratamentului cu anticoagulante în prevenirea infarctului miocardic şi/sau în tratamentul său precoce.

O problemă de o deosebită importanţă o constituie valoarea predictivă a tulburărilor de ritm (Chiang şi colab., 1969; Vedin şi colab., 1976), în mod deosebit a activităţii ectopice ventriculare, plecînd de la considerentul că cele mai multe dintre decesele rapide din infarctul miocardic şi o mare parte din morţile subite neaşteptate se datoresc instabilităţii electrice a inimii.

Neajunsurile tuturor acestor cercetări se datoresc mai ales faptului că este vorba de cercetări retrospective. Pe de altă parte, puţinele cercetări prospective au multe lipsuri şi neajunsuri metodologice, fiind vorba fie de grupuri eterogene de pacienţi studiaţi, fie utilizînd metode de studiu sau parametri diferiţi, ceea ce face dificilă comparabilitatea lor, şi, mai ales, obţinerea unor date consistente şi reale cu aplicabilitate practică şi posibilitate largă de generalizare.

Se înţelege astfel că una din căile care ar permite obţinerea unor informaţii cu un înalt grad de certitudine şi valabilitate ar fi o cercetare amplă, de lungă durată, în cadrul populaţiei generale, fapt care depăşeşte posibilităţile reale de studiu, atît prin volumul extrem de mare al celor incluşi în studiu, cît şi prin timpul îndelungat de urmărire. Din acest motiv, una din modalităţile practice, lucrative, de a putea cunoaşte perioada care precede instalarea unui infarct miocardic îl reprezintă studierea prospectivă a unei populaţii cu risc crescut pentru apariţia unui infarct miocardic. Datele preliminare din Registrul Infarctului miocardic acut, publicate de OMS în 1976—77 arată că, la bolnavii care au avut un infarct miocardic acut şi au supravieţuit atacului coronarian, riscul de apariţie a unui nou infarct este de 10—15 ori mai mare decît în populaţia generală.

Din acest motiv, noi am studiat un grup de peste 300 infarcte miocardice, urmărindu-le în timp (peste 5 ani) şi am comparat simptomele care au premers primul infarct miocardic şi respectiv recidiva de infarct. Observaţiile noastre (Orha, 1974) sugerează (tabelul 4.11) că apariţia unei angine recente are o valoare predictivă mai mare pentru apariţia primului infarct miocardic, iar agravarea unei angine preexistente reprezintă un semnal de alarmă pentru apariţia recidivei de infarct. Din punctul



Scanned with OKEN Scanner

de vedere al tulburărilor de ritm, cercetările noastre pledează pentru faptul că apariţia unor tulburări recente de ritm este mai puţin sugestivă pentru pericolul (posibilitatea) apariţiei unui infarct miocardic — în comparaţie cu angorul *de novo* — dar reprezintă un simptom cu valoare predictivă pentru recidiva de infarct, asemănător cu agravarea unei angine preexistente.

*Tabelul 4.11*

SIMPTOMATOLOGIE PREMONITORIE
(28 zile înainte de infarctul miocardic)

| | Angină recentă | Exacerbarea anginei | Dureri toracice difuze | Dureri în braţe | Astenie | Dispnee | Palpitaţii aritmii recente |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Primul infarct | 29,9 | 29,9 | 31 | 15,5 | 30,5 | 28,3 | 9,1 |
| Recidivă | 6,7 | 80 | 35 | 16,5 | 31,7 | 28,3 | 15 |

Fără intenţia de a pretinde că observaţiile noastre — în consens dealtfel şi cu datele altor autori — sînt definitive şi irefutabile, considerăm că, în ceea ce priveşte diagnosticul precoce al cardiopatiei ischemice acute (infarctul miocardic) şi al simptomatologiei sale prodromale, există certe posibilităţi de obţinere a unor noi date şi dovezi în sprijinul recunoaşterii precoce şi a prevenirii (controlului) acestei redutabile complicaţii cardiovasculare. Noi subliniem nu numai necesitatea preocupărilor ştiinţifice faţă de elucidarea acestei probleme, ci şi obligaţia medicului practician de a lua în considerare faptul că accidentul coronarian poate să apară şi silenţios sau cu o simptomatologie necaracteristică şi că, cel puţin în situaţiile factorului de risc crescut, sîntem obligaţi să facem investigaţii ţintite şi să luăm măsuri protective, terapeutice sau preventive, care vor fi dezvoltate în capitolul 6 al prezentei lucrări.

## 4.5. EVALUAREA PERFORMANŢEI VENTRICULARE ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL CARDIOPATIEI ISCHEMICE

În ultimul deceniu, perfecţionarea metodelor de explorare neinvazivă a cordului, în special a celor radionucleare, aplicate bolnavilor coronarieni a permis obiectivarea modificărilor hemodinamice şi chinetice parietale ventriculare, fiind de un real folos în stabilirea gradului disfuncţiei ventriculare şi al performanţei ventriculare restante.

Pentru evaluarea funcţiei sistolice şi, implicit, a rezervei ventriculare sînt folosiţi numeroşi parametri, dintre care menţionăm indexul volumului-bătaie, travaliul sistolic, indexul travaliului sistolic, indexul cardiac, indexul volumului telediastolic, fracţia de ejecţie, rata dezvoltării presiunii pozitive maxime ş.a. Majoritatea cercetătorilor sînt de acord că fracţia de ejecţie (FE) este un indice foarte fidel, determinarea lui la bolnavii cu CPI fiind de mare utilitate chiar din momentul luării lor în evidenţă, în vederea aprecierii corecte a prognosticului iniţial. Ulterior, urmărirea



Scanned with OKEN Scanner

FE ne dă indicaţii asupra evoluţiei bolii, eficacităţii tratamentului şi ne ghidează în stabilirea unui program optim de reabilitare.

Deseori, bolnavii cu angor pectoris de efort au, între episoadele ischemice, în repaus, o performanţă ventriculară şi o cinetică parietală ventriculară normale. Necesitatea depistării precoce a unor astfel de cazuri impune obligativitatea aprecierii funcţiei ventriculare în condiţiile efectuării unui efort dozat, multistadial, cu determinarea FE în momentul instalării durerii anginoase. Testarea la efort fizic prezintă avantajul obiectivării „pragului" dureros şi, în timp, a efectului benefic al terapiei complexe aplicate.

Cercetări recente (Kobayashi şi colab., 1981) menţionează reducerea tranzitorie a performanţei ventriculare stîngi şi apariţia asinergiei parietale în cursul manifestării episodului anginos.

Întinderea şi localizarea asinergiei au corespuns cu defectul înregistrat pe imaginile scintigramelor miocardice cu $^{201}Tl$.

Autorii menţionează, în cursul episodului anginos provocat de efort, scăderea semnificativă a FE (de la $0,62 \pm 0,09$ la $0,4 \pm 0,11$) concomitent cu creşterea semnificativă a indexului volumului telediastolic (de la $92,6 \pm 23,8$ la $116,7 \pm 46,8$ ml/m$^2$).

În ultimii ani, în laboratoare utilate cu tehnici de vîrf, se foloseşte metoda angiocardiografiei radionucleare cu $^{201}Tl$ sau cu $^{99m}Tc$, în cele două variante ale sale : „la prima trecere" şi „la echilibru", sincronizate ECG. Metoda permite calcularea fracţiei de ejecţie globală sau regională, precum şi observarea, în cursul probei de efort, a eventualelor anomalii de contracţie segmentară (zone hipodischinetice), inexistente în repaus.

Numeroşi autori au validat corelaţia foarte bună ($r = 0,90 - 0,95$) între FE angionucleară şi cea calculată la ventriculografia de contrast (Bodenheimer şi colab., 1980 ; Strauss şi colab., 1979 ; Wackers şi colab., 1979 ; Gherasim şi colab., 1980). Angiografia de contrast reprezintă o metodă de referinţă în aprecierea performanţei ventriculare, în general, şi a fracţiei de ejecţie, în special, datorită preciziei sale.

Dintre celelalte metode neinvazive, mecanocardiografia (poligrafia externă), datorită simplităţii, fidelităţii şi costului redus, s-a dovedit la fel de preţioasă în aprecierea performanţei ventriculare stîngi şi, în special, a FE.

Astfel, Gillilan şi colab. (1979), într-un studiu longitudinal pe 4 ani, au arătat că FE mecanografică a constituit cel mai valoros indicator prognostic, superior chiar angiocoronarografiei. Calcularea FE prin metoda poligrafiei externe (ECG, fonocardiografie, puls carotidian) foloseşte ecuaţia lui Garrard şi colab. (1970) :

$$FE = 1,125 - 1,25 \times PPE/TEVS ;$$

raportul dintre perioada de preejecţie (PPE) şi timpul de ejecţie al ventriculului stîng (TEVS) are avantajul că evoluează independent de valoarea frecvenţei cardiace, cel puţin în limite ale acesteia, cuprinse între 50 şi 110 b/min, putînd fi folosit în absenţa cazurilor cu hipertensiune arterială şi a celor cu tulburări de conducere intraventriculară. Dealtfel, studii comparative au atestat corelaţia foarte bună ($r = 0,91 - 0,96$) între FE mecanografică şi cea radionucleară (Gherasim şi colab., 1980). În plus, FE



Scanned with OKEN Scanner

mecanografică are avantajul de a nu fi influențată de dischinezia parietală ventriculară.

Valorile reduse ale FE (sub 0,50) la bolnavii cu CPI, fără infarct miocardic în antecedente, sugerează o suferință severă a cel puțin două din ramurile principale coronariene (Gherasim și colab., 1980).

Ecocardiografia de tip „M" unidimensională furnizează valori ale FE (calculată prin metoda cubică), mai puțin fidele decît angiografia radioizotopică (r = 0,79—0,81) sau poligrafia externă, deoarece, de regulă, subestimează valorile FE globale la bolnavii coronarieni, în special la cei cu sechele de infarct miocardic, la care dischineziile segmentare sînt frecvente (Massie și colab., 1978; Papadopol și Pop, 1978; Gherasim și colab., 1980).

În ultimii ani, s-au realizat progrese notabile în aprecierea mărimii zonelor asinergice și a funcției ventriculului stîng prin folosirea ecocardiografiei bi- și tridimensionale (Ueda și colab., 1983; Shiina și colab., 1983; Goto și colab., 1983; Osugi și colab., 1983), dar și aceste variante perfecționate de studiu nu au o valoare semnificativă în depistarea cazurilor cu CPI latentă, utilitatea lor fiind dovedită doar în explorarea bolnavilor cu infarct miocardic recent sau sechelar.

Din datele menționate rezultă că, pentru diagnosticul precoce al cardiopatiei ischemice, utilizarea metodelor neinvazive — angiografia nucleară și poligrafia externă (ECG, fonocardiograma și pulsul carotidian) — în aprecierea complexă a performanței ventriculare este de un real folos, cu condiția aplicării lor atît în repaus cît și, mai ales, în timpul episodului anginos declanșat spontan sau prin proba de efort fizic dozat.

## 4.6. CONSIDERAȚII CRITICE PRIVIND VALOAREA UNOR METODE NEINVAZIVE ÎN APRECIEREA DISFUNCȚIEI VENTRICULARE PENTRU DIAGNOSTICUL CARDIOPATIEI ISCHEMICE

Alterarea funcției ventriculare în cardiopatia ischemică este determinată fie de ischemia miocardică consecutivă îngustării lumenului uneia sau mai multor ramuri coronare, fie de necroza miocardică, rezultat al obstruării lumenului coronar, asociată sau nu cu hipoirigația teritoriului adiacent. Prognosticul imediat și cel tardiv depind în mare măsură de gradul disfuncției ventriculare (performanța ventriculară restantă), acesta fiind în strînsă corelație cu întinderea și localizarea suferinței miocardice, precum și cu eficiența mecanismelor de compensare (Kawashita și colab., 1981).

În plus, prezența anginei pectorale și/sau a infarctului miocardic în antecedente și coexistența unor afecțiuni cu efecte limitante asupra pompei cardiace (valvulopatii, aritmii, insuficiență cardiacă congestivă, tulburări de conducere intraventriculare, hipertensiune arterială etc.) constituie factori agravanți cu repercusiuni directe asupra performanței ventriculare. Datele obținute prin investigația neinvazivă a cordului trebuie interpretate numai în contextul clinic și coroborate cu informațiile furnizate suplimentar de alte tehnici (cateterismul cordului și al arterei pulmonare etc.).



Scanned with OKEN Scanner

### 4.6.1. EXPLORAREA RADIOIZOTOPICĂ

Această metodă s-a dovedit extrem de utilă prin posibilitatea obiectivării necrozei, zonelor de miocard cu irigație defectuoasă, anomaliilor de contracție și estimării performanței ventriculare regionale și globale.

Date succinte asupra metodelor radionucleare utilizate mai frecvent în explorarea inimii sînt prezentate în tabelul 4.12.

*Tabelul 4.12*

**Metode de explorare radioizotopică a inimii**

(Gherasim și colab., 1981)

| |
|---|
| 1. Angiocardiografia radioizotopică cu $^{99m}Tc$ |
| — ventriculografia stîngă : — varianta „la echilibru" |
| — varianta „la prima trecere" |
| — varianta cu sondă ce nu generează imagine |
| — ventriculografia dreaptă |
| — cuantificarea șunturilor |
| — cuantificarea regurgitațiilor |
| 2. Scintigrafia perfuziei miocardice cu $^{201}Tl$ |
| — identificarea zonelor de ischemie miocardică |
| — identificarea necrozei acute sau cicatriceale („pata rece") |
| 3. Scintigrafia miocardică cu $^{99m}Tc$ |
| — identificarea necrozei acute („pata fierbinte") |
| 4. Tomografia radioizotopică computerizată pentru radiații gama (aplicabilă tuturor tehnicilor cu technețiu și taliu) |
| — cu cameră de scintilație relativă |
| — cu cameră fixă prevăzută cu colimator cu aperturi în unghi variabil |
| 5. Tomografia computerizată pentru izotopi cu emisie de pozitroni |
| — analiza fluxului coronarian |
| — analiza unor fenomene metabolice miocardice *in vivo* |
| 6. Marcarea unor elemente sanguine cu $^{111}In$ |
| — decelarea trombilor intracavitari (trombocite marcate) |
| — decelarea inflamației periinfarct (leucocite marcate) |
| 7. Alte tehnici |
| — coronarografia cu gaze radioactive ($^{133}Xe$) |
| — coronarografia cu particule biodegradabile marcate etc. |

1. *Angiocardiografia radioizotopică cu $^{99m}Tc$*, folosită în cele două variante, permite studiul secvențial temporal al contracției ventriculare și calcularea fracției de ejecție (FE); prezintă avantaj în cuantificarea șunturilor cardiace, a regurgitației aortice sau mitrale și în estimarea funcției ventriculului drept. Se preferă varianta „la echilibru" (cu $^{99m}Tc$-pi-



Scanned with OKEN Scanner

rofosfat) deoarece, folosind o singură injectare a radioizotopului, investigaţia poate fi repetată, eventual, după proba de efort sau administrarea unor substanţe farmacodinamice (blocante adrenergice, tonicardiace etc.).

2. *Scintigrafia miocardică cu $^{99m}Tc$* este folosită pentru obţinerea imaginii necrozei (leziunii) acute. Scintigramele tind să devină pozitive la aproximativ 12 ore după instalarea infarctului miocardic acut, cu fixare maximă a radiotrasorului la 2—3 zile şi dispariţia sa treptată în 6—7 zile. Cercetări recente (Itatsu şi colab., 1981) au confirmat fixarea intensă a radiotrasorului în infarctul transmural, imaginile scintigrafice fiind neconcludente în infarctul subendocardic şi angorul stabil.

3. *Scintigrafia perfuziei miocardice cu $^{201}Tl$.* Din 1975, de cînd Lebowitz şi colab. au folosit-o prima oară, metoda este din ce în ce mai larg răspîndită, datorită, pe de o parte, corelaţiei bune între localizarea defectelor de perfuzie obţinute în acest mod cu datele furnizate de electrovectocardiografie, ventriculografie, arteriografie coronară şi, pe de altă parte, posibilităţii estimării cantitative a dimensiunii infarctului miocardic (vezi capitolul 2, pct. 2.6.2).

Actualmente, majoritatea cercetătorilor sînt de acord că scintigrafia miocardică cu $^{201}Tl$, efectuată în condiţii de repaus şi de efort fizic dozat, este superioară tuturor metodelor neinvazive folosite pînă în prezent în diagnosticul cardiopatiei ischemice, fiind superioară testării ECG la efort (Epstein, 1980; Gherasim şi colab., 1981; Iskandrian şi colab., 1980; Okada şi colab., 1980). Ea constituie un mijloc adiţional pentru diagnosticul pozitiv al bolnavilor de infarct miocardic cu risc crescut, în special al celor cu anomalii de activare ventriculară (BRS, sindrom WPW) la care localizarea infarctului prin metode clasice (ECG, VCG) este dificilă (Itatsu şi colab., 1981).

Unii autori (Boucher şi colab., 1980; Kushner şi colab., 1980) menţionează la bolnavii cu disfuncţie ventriculară stîngă o creştere a radioactivităţii pulmonare în timpul efortului fizic. Analiza cantitativă, computerizată, a radioactivităţii $^{201}Tl$ şi măsurarea concomitentă, în repaus şi respectiv în efort, a unor parametri hemodinamici a evidenţiat o corelaţie bună între radioactivitatea pulmonară crescută din momentul de vîrf al efortului şi presiunea medie din artera pulmonară (Minamiji şi colab., 1983).

### 4.6.2. EXPLORAREA ECOCARDIOGRAFICĂ BI- ŞI TRIDIMENSIONALĂ

Această metodă aduce informaţii preţioase în diagnosticul funcţional al bolnavilor cu infarct miocardic recent sau sechelar deoarece permite evaluarea cantitativă a mărimii zonei asinergice şi eficienţei scurtării fibrelor miocardice, precum şi calcularea fracţiei de ejecţie (Parisi şi colab., 1980; Ueda şi colab., 1983).

Aspectele ecocardiografice sînt variabile şi insuficient de bine codificate în funcţie de tipul de manifestare a suferinţei miocardice.

Aspectele particulare ecocardiografice, demne de reţinut, sînt: dilataţia ventriculului stîng, hipochinezia sau achinezia de sept sau perete ventricular, mişcarea paradoxală de sept interventricular, dischinezia segmentară.

La grupuri de bolnavi cu infarct miocardic acut necomplicat şi respectiv complicat (cu insuficienţă cardiacă congestivă), Goto şi colab. (1983)



Scanned with OKEN Scanner

au constatat în primele 24 de ore că lungimea achineziei şi valoarea procentuală a segmentului necontractil erau mai mari la cei cu insuficienţă cardiacă, în timp ce procentul scurtării fibrelor miocardice avea o valoare mai mică. În a 3-a zi de la debut, la bolnavii cu infarct miocardic unic, autorii au găsit o corelaţie bună între parametrii menţionaţi şi valoarea maximă a activităţii CK. Agravarea dischineziei ventriculare în cursul primelor 7 —10 zile după instalarea infarctului acut are o importantă semnificaţie prognostică. Astfel, Shiina şi colab. (1983) au consemnat evoluţia spre anevrism ventricular, în primele 3 luni, la 6 din cei 11 bolnavi cu dischinezie ventriculară, ceilalţi decedînd în spital la 2 săptămîni de la debutul infarctului. La bolnavii cu cardiopatii ischemice (CPI), ecocardiografia bidimensională efectuată în timpul probei de efort s-a dovedit, de asemenea, foarte utilă în evaluarea efectelor ischemiei miocardice şi a programului de antrenament fizic dirijat asupra rezervei cardiace (Mizutani şi colab., 1984).

### 4.6.3. ANALIZA INTERVALELOR DE TIMP ALE SISTOLEI VENTRICULARE

Această metodă (ITS) constituie una dintre metodele neinvazive cele mai des utilizate pentru aprecierea disfuncţiei ventriculare la bolnavii cu angor pectoris şi infarct miocardic (Meng şi colab., 1975 ; Lewis şi colab., 1976; Gillilan şi colab., 1977 şi 1979; Oilinki, 1980; Stack şi colab., 1976; Hamada şi colab., 1983).

Aspectul practic al măsurării ITS rezidă în constatarea că, în ventriculopatiile stîngi cronice, cînd mecanismele compensatoare sînt depăşite, există o modificare reproductibilă a ITS, paralelă cu alterarea altor indici ai performanţei ventriculare (Weissler şi colab., 1980).

Rezultatele publicate pînă în prezent sînt controversate, în special cele referitoare la bolnavii cu angor pectoris, la care unii autori menţionează valori normale ale ITS (Lewis şi colab., 1976; Oilinki, 1980; Hamada şi colab., 1983).

În general, cercetările privind modificările ITS la bolnavii cu cardiopatie ischemică cronică, asociată sau nu cu infarct miocardic în antecedente, au evidenţiat creşterea semnificativă a duratei timpului contracţiei izovolumice (TCIV), a perioadei de preejecţie (PPE) şi a valorii raportului PPE/TEVS (Stack şi colab., 1976 şi 1981; Zamfirescu şi colab., 1983). În ceea ce priveşte timpul de ejecţie a ventriculului stîng (TEVS), unii autori au constatat o tendinţă de scădere a duratei sale (D'Angelo şi colab., 1975), în timp ce alţii au consemnat valori semnificativ mai mici faţă de martori din aceeaşi grupă de vîrstă (Mertens şi colab., 1980; Stack şi colab., 1981). La bolnavii cu necroză sechelară şi insuficienţă cardiacă congestivă, a căror fracţie de ejecţie era sub 0,50, durata TEVS a fost semnificativ mai mică faţă de cea a grupului martor şi a bolnavilor cu infarct miocardic vechi necomplicat, aceste modificări ale funcţiei ventriculare fiind consecinţa scăderii rezervei contractile şi a eficienţei mecanismelor compensatoare de adaptare (Hamada şi colab., 1983).

În ceea ce priveşte valoarea raportului PPE/TEVS ca indice al disfuncţiei ventriculare, corelaţia lui cu fracţia de ejecţie la bolnavii cu cardiopatie ischemică a fost semnificativă (între 0,85 şi 0,90) după unii autori (Weissler şi colab., 1980; Garrard şi colab., 1970), în timp ce alţi



Scanned with OKEN Scanner

autori au găsit o corelaţie mai slabă la bolnavii cu angor stabil ce prezentau asinergie parietală ventriculară (Eddelman şi colab., 1977; McConahay şi colab., 1972).

La bolnavi cu angor postinfarct, Zamfirescu şi colab (1983) au constatat că modificările ITS erau mai accentuate la cei cu semne electrovectocardiografice de necroză sechelară anterioară decît la cei cu localizare inferioară. Tot în acest sens, valoarea fracţiei de ejecţie determinată prin tehnici radionucleare (Shah şi colab., 1980) sau invazive (Hamby şi colab., 1974; Miller şi colab., 1976) a fost semnificativ mai redusă la bolnavii cu infarct miocardic transmural anterior decît la cei cu localizare inferioară, atît în stadiul precoce (primele 24 ore), cît şi după 3 luni de la debut. Bolnavii cu valori ale fracţiei de ejecţie sub 0,30 au avut un prognostic rezervat, prezentînd în timpul spitalizării un risc crescut de mortalitate prin insuficienţă mecanică de „pompă" (Shah şi colab., 1980).

#### 4.6.4. ANALIZA INTERVALELOR DE TIMP DIASTOLICE ALE VENTRICULULUI STÎNG

Studiul complex al funcţiei ventriculare stîngi (VS) la unii bolnavi cu angină pectorală fără infarct miocardic în antecedente a arătat, în absenţa unor modificări notabile ale ITS, o creştere semnificativă a presiunii enddiastolice ventriculare stîngi, sugerînd o alterare a complianţei parietale diastolice.

De asemenea, cercetări clinice (Bodenheimer şi colab., 1976) menţionează că studiul fazei de relaxare izovolumică a ventriculului stîng (VS) la bolnavii cu CPI are o importanţă deosebită în evaluarea funcţiei VS a acestora. Cercetări experimentale (Taw şi colab., 1976; Wiegner şi colab., 1978; Mann şi colab., 1979) confirmă creşterea duratei constantei de timp a prăbuşirii presiunii intraventriculare stîngi în timpul fazei de relaxare izovolumică, considerînd acest parametru ca indice valoros de apreciere a proprietăţilor diastolice ale VS. Recent, Takeuchi şi colab. (1984) au arătat că între desincronizarea mişcării peretelui VS la bolnavii cu CPI şi gradul alterării relaxării izovolumice, există o relaţie strînsă, de la cauză la efect.

În concluzie, chiar dacă evaluarea funcţiei VS prin analiza intervalelor de timp sistolice şi diastolice ale VS prezintă anumite limite, metoda rămîne utilă deoarece depăşeşte capacitatea clinicianului de a detecta şi aprecia obiectiv gradul disfuncţiei ventriculare, permiţînd totodată urmărirea evoluţiei acestor parametri sub influenţa măsurilor terapeutice aplicate.

## 4.7. CORONAROGRAFIA

Metodă invazivă, de mare utilitate în investigarea şi evaluarea unor suferinţe cardiace medicochirurgicale, a fost introdusă la noi în ţară de Marinescu şi colab. în 1973.

Perfecţionarea de la an la an a instrumentarului şi tehnicilor de cateterism coronar selectiv, concomitent cu reducerea substanţială a riscului accidentelor fatale, a sporit încrederea şi aria de indicaţii ale acestei metode. Totuşi, se consideră că angiografia coronară selectivă poate fi



Scanned with OKEN Scanner

aplicată ca investigaţie de rutină numai în laboratoarele unde riscul de letalitate consecutiv acesteia este mai mic de 1 ‰ (Gensini, 1977).

Coronarografia precizează cu acurateţă sediul, extinderea şi gradul severităţii leziunilor stenotice ale patului arterial coronar, constituind unica metodă obiectivă pe baza căreia se poate aprecia dacă bolnavul rămîne, în continuare, beneficiarul tratamentului medicamentos, devine candidat pentru angioplastie coronară transluminală sau pentru unul dintre procedeele de revascularizare chirurgicală a miocardului. De asemenea, angiografia coronară este obligatorie pentru controlul repermeabilizării (recanalizării) coronarei după tratamentul, intracoronar sau intravenos, cu substanţe trombolitice (în faza acută a infarctului de miocard) sau după aplicarea şedinţelor de dilataţie transluminală coronariană, precum şi pentru verificarea eficacităţii tratamentului chirurgical (permeabilitatea grefonului).

Angiografia coronară mai este *indicată* în următoarele situaţii (care nu se ameliorează la tratament medicamentos):

— angina de efort *de novo*, angina de efort agravată, angina spontană;

— orice formă de angină pectorală, survenită la un posibil candidat pentru operaţie pe cord deschis;

— angina de efort asociată cu unul sau mai mulţi factori de risc (antecedente familiale de CPI, hipertensiune arterială, diabet zaharat, hiperlipidemie);

— angina pectorală cu aritmii ventriculare ce pericliteză viaţa bolnavului;

— aritmii ventriculare induse la proba de efort;

— pacienţii surprinşi, în mod repetat, cu subdenivelări ale segmentului ST pe ECG de repaus, dar fără dureri anginoase tipice;

— infarctul miocardic apărut la persoane sub 40 de ani;

— angina postinfarct;

— şocul cardiogen secundar infarctului miocardic;

— leziuni valvulare aortice sau mitrale ce urmează a fi corectate chirurgical;

— suspiciune de malformaţie congenitală a arterelor coronare.

Există un consens cvasiunanim în a aprecia angiografia coronară ca fiind neindicată la bolnavii ce depăşesc vîrsta de 65—70 ani, din cauza complicaţiilor severe, relativ frecvente, ce ar putea fi declanşate. De asemenea, metoda este contraindicată la bolnavii cu cardiomegalie semnificativă şi la cei cu infarct miocardic repetat în antecedente.

BIBLIOGRAFIE


BALTĂ N., ORHA I., *Dinamica proceselor metabolice în ateroscleroză*, Edit. Academiei Bucureşti, 1977.

BALTĂ N., DUMITRU M., MANU M., *Exercise Electrocardiographic Changes in Coronary Elderly Patients at Various Ages*, Rom. J. Gerontol. Geriat., 1985, **6**, *1*, 57

BALTĂ N., DUMITRU M., RĂDULESCU M., *A study on the relationship between age, atherosclerosis and hyperlipidemia*, Roum. J. Gerontol. Geriatrics, 1985, **6**, *4*, 151.

BALTĂ N., FILCESCU V., *Evaluarea performanţei ventriculare în diagnosticul precoce al cardiopatiei ischemice*, Com. USSM, Caraş-Severin, 1983.




Scanned with OKEN Scanner

BODENHEIMER M. M., BANKO V. S HELFANT R. H., *Nuclear cardiology. I. Radionuclide angiographic assessment of left ventricular contraction: Uses, limitations and future directions*, Amer. J. Cardiol., 1980, **45**, 661.

BODENHEIMER M. M., BANKA V. S., TROUT R. G., HERMANN G. A., PASDAR H., HELFANT R. H., *Local characteristics of the normal and asynergic left ventricle in man*, Amer. J. Med., 1976, **61**, 650.

BOUCHER C. A., ZIR L. M. BELLER G. A., OKADA R. D., McKUSICK K. A., STRAUSS H. W., POHOST G. M., *Increased lung uptake of Thallium-201 during exercise myocardial imaging: clinics, hemodynamic and angiographic implications in patients with coronary artery disease*, Amer. J. Cardiol., 1980, **46**, 189.

DANIELOPOLU D., *L'angine de poitrine et l'angine abdominale*, Ed. Masson, Paris, 1929.

D'ANGELO R., SHAH N., RUBLER S., *Diastolic time intervals in ischemic and hypertensive heart disease: A comparison of isovolumic relaxation time and rapid filling time with systolic time intervals*, Chest, 1975, **68**, 56.

EDDELMAN E. E., SWATZELL R. H., BANCROFT W. H., BALDONE J. C., TUCKER M. S., *The use of systolic time intervals for predicting left ventricular ejection fraction in ischemic heart disease*, Amer. Heart J., 1977, **93**, 450.

EPSTEIN S. E., *Implications of probabiltity analysis on the strategy used for noninvasive detection of coronary disease. Role of single or combined use of exercise electrocardiographic testing, radionuclide cineangiography and myocardial perfusion imaging*, Amer. J. Cardiol., 1980, **56**, 491.

ENOS W. F., HOLMES R. H., BEYER J., J.A.M.A., 1956, **162**, 1090.

GARRARD L. C., WEISSLER A. M., DODGE H. T., *The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease*, Circulation, 1970, **42**, 455.

FOTIADE B., *Angiografia coronariană și ventriculografia stîngă*, în: *Angina pectoris*, Ed. Junimea, Iași, 1982, p. 340.

GARRARD L. C., WEISSLER A. M., DODGE H. T, *The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease*, Circulation, 1970, **42**, 455.

GENSINI G. G., *Should coronary arteriography be routinely performed with onset of angina? A protagonist's view*, în: *Cortroversies in Cardiology* (E. Corday ed.), F. A. Davies, Philadelphia, 1977.

GHERASIM L., CINTEZA M., POP T., *Explorarea neinvazivă modernă a bolnavului cu infarct miocardic. Partea a III-a*, Med. Int. (Buc.), 1981, **33**, 401.

GILLILAN R. E., PARUES W. P., KHAN M. A., BOUCHARD R. J., WARBASSE J. R., *The prognostic value of systolic time intervals in angina pectoris patients*, Circulation, 1979, **120**, 268.

GOTTO A., WATANABE F., NISHIOKA M., FUKUI S., HAMANO H., UEKI N., MINAMINO T., SENDA S., MATSUO H., KITABATAKE A., MATSUMOTO M. *Estimation of asynergy and left ventricular function in acute myocardial infraction by two-dimensional echocardiography*, Jap. Circul. J., 1983, **47**, 868.

*The Health Consequences of Smoking, Cardiovascular Disease. A report of the surgeon general*, U. S. Dept. of Health and Human Services, Rockville, Maryland 1983, Section 2, Arterosclerosis pag. 13—63.

*The Health Consequences of Smoking, Cardiovascular Disease. A Report of the surgeon general*, U. S. Dept. of Health and Human Services, Rockville, Maryland 1983, Section 2 Arterosclerosis pag. 19.

HAMADA M., KAZATANI Y., SHIGEMATSU Y., MATZUZAKI K., IMAMURA Y., OCHI T., ITO T., KOKUBU T., *Clinical significance of systolic time intervals for the evaluation of left ventricular function in patients with coronary artery disease*. Jap. Circul. J., 1983, **47**, 810.

HAMBY R. I., HOFFMAN I., HILSENRATH J., AINTABLIAN A., SHANIES S., PADMANABHAN V. S., *Clinics, hemodynamic and angiographic aspects of inferior and anterior myocardial infarction in patients with angina pectoris*, Amer. J. Cardiol., 1974, **34**, 513.

HOCHREIN M., SCHLEICHER I., *Herz-Kreislanferkrankungen*, vol. II, Dietrich Steinkopf Verlag, Darmstadt, 1959, p. 912.



Scanned with OKEN Scanner

ISKANDRIAN A. S., WASSERMAN L. A., ANDERSON G. S., HAKKI H., SEGAL B. L., KANE S., *Merits of Stress Thallim-201 myocardial perfusion imaging in patients with inconclusive exercise electrocardiograme: correlation with coronary arteriograms*, Amer. J. Cardiol., 1980, **46**, 553.

ITATSU H., KOIKE Y., MIYAKODA H., *Application of radionuclide imaging in the detection of acute myocardial infarction*, Jap. Circul. J., 1981, **45**, 580.

JONES R. E., *Evolution of the atherosclerotic plaque*, University of Chicago Press, Chicago, 1963.

KARASSI A., *Infarctul miocardic acut*, Ed. medicală, Bucureşti, 1979.

KATZ L. N., STAMLER J., PICK R. P., *Nutrition and Artherosclerosis Lea and Febiger*, Philadelphia, 1953.

KAWASHITA K., HIRAKAWA A., KAMBARA H., KADOTA K., KAWAI C., *A factor analytic assessment of prognosis in ischemic heart disease using Thallium-201 myocardial scintigraphy, radiocardiography and orthogonal electrocardiography*, Jap. Circul. 1981, **45**, 24.

KLINGER F., *Der Rheumatismus*, G. Thieme, Leipzig, 1933.

KRITCHEVSKY D., *Current concepts in the genesis of the atherosclerotic plaque*, în: *Atherosclerotic vascular disease*. (Brest and Moyer ed.), Butterworth, Londra, 1967.

KOBAYASHI T., MIYAMOTO A., ANDO J., YASUDA H., *Evaluation of the left ventricular performance in patients with ischemic heart disease using radionuclide angiocardiography*. Jap. Circul. J., 1981, **45**, 79.

KUSHNER F. G., OKADA R. D., KIRSHENBAUM H. D., BOUCHER C. A., STRAUSS H. W., POHOST G. M., *Lung Thallium-201 uptake after stress testing in patients with coronary artery disease*, Circulation, 1981, **63**, 341.

LEBOWITZ E., GREENE M. W., FAIRCHILD R., BRADLEY — MOORE P. R., ATKINS H. L., ANSARI A. N., RICHARDS P., BELGRAVE E., *Thallium-201 for medical use (I)*, J. Nucl. Med., 1975, **16**, 151.

LEWIS R. P., BOUDOULAS H., WELCH T. G., FORRESTER W. F., *Usefulness of systolic time intervals in coronary artery disease*, Amer. J. Cardiol., 1976, **37**, 787.

LEE J. T., HOLLEY K. E., KAMPA W. R., Proc. Mayo Clin., 1971, **46**, 319.

LENÈGRE J., HIMBERT J., FROMENT R., NORMAND J., PERRIN A., *L'histoire naturelle des cardiopathies par athérosclérose coronarienne*, Sem. Hôp. Paris, 1961, 37—336.

MARCHAND F., Verh. Deutsche Kongr. Inn. Med., 21st Kongr., 1904 p. 23.

MOGA A., ORHA I., *Clinica aterosclerozei privită prin prisma concepţiei metabolice*, Cong. Naţional de Medicină Internă, Rapoarte şi comunicări, Ed. medicală, Bucureşti, 1964, p. 87.

MARINESCU V., FĂGĂRĂŞANU D., FOTIADE B., CONSTANTINESCU D., *Stadiul actual al chirurgiei coronarelor*, USSM, Chir. (Buc.), 1973.

MASSIE B., KLEID J. J., SCHIELLER N., *Echocardiography in ischemic heart disease: Present status and future prospectives*, Amer. Heart J., 1978, **96**, 543.

MOGA A., ORHA I., STANCIOIU N., *Cardiopatiile cronice majore*, Ed. Academiei, Bucureşti, 1974.

MANNT., GOLDBERG S., MUDGE G. H. Jr., GROSSMAN W., *Factors contributing to altered left ventricular diastolic properties during angina pectoris*, Circulation, 1979, **59**, 14.

MC CONAHAY D. R., MARTIN C. M., CHEITLIN M. D., *Resting and exercise systolic time inetervals. Correlations with ventricular performance in patients with coronary artery disease*, Circulation, 1972, **45**, 592.

MENG R., HOLLANDER C., LIEBSON P. R., TERAN J. C., BARRESI V., LURIE M., *The use of noninvasive methods in the evaluation of left ventricular performance in coronary artery disease*, Amer. Heart J., 1975, **90**, 134.

MERTENS H. M., BISTREANU T., MANNEBACH H., SIGWARD U., *Incresing sensitivity of systolic time intervals of left ventricular function using interventation tests. Comparison between exercise and changing preload*, în: *Systolic Time Intervals*, (List W. F. ed.), Springer Verlag, Berlin, 1980, p. 160.

MILLER R. R., OLSON H. G., VISMARA L. A., BOGREN H. G., AMSTERDAM E. A., MASON D. T., *Pump dysfunction after myocardial infarction. Importance of location, extent and pattern of abnormal left ventricular segmental contraction*, Amer. J. Cardiol., 1976, **37**, 340.

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII, *Criterii de diagnostic şi tratament în principalele boli cardiovasculare*, Îndreptar metodologic şi tehnic, Ed. medicală, Bucureşti, 1975.

MINCU I., HÂNCU N., *Obezitatea, diabetul zaharat, colesterolul şi ateroscleroza*, Ed. Dacia, Cluj Napoca, 1977.

MINCU I. ,HÂNCU N., *Lipidologie clinică. Patologie lipidică tisulară*. Vol. II., Ed. medicală, Bucureşti, 1983.



Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 5

# DIAGNOSTICUL DURERII ANGINOASE ȘI MODALITĂȚI TERAPEUTICE CE VIZEAZĂ CORECTAREA DEZECHILIBRULUI DINTRE APORTUL ȘI NECESARUL DE OXIGEN ÎN MIOCARDUL ISCHEMIC

## 5.1. DIAGNOSTICUL DURERII ANGINOASE

### 5.1.1. CONSIDERAȚII FIZIOPATOLOGICE CU IMPLICAȚII DIAGNOSTICE

Durerea toracică este unul din cele mai obișnuite simptome principale, întîlnite la bolnavii de vîrstă medie sau înaintată (45—65 ani). În aproape 1/3 din aceste cazuri, durerea toracică este de origine cardiacă.

Originea durerii din angina pectorală a fost atribuită fie miocardului, fie aortei sau coronarelor. Dacă se admite în mod unanim originea miocardică a durerii ca expresie a suferinței miocardocoronariene, rămîn totuși unele aspecte incomplet elucidate în legătură cu stimulul care declanșează durerea și calea parcursă de stimulul dureros.

Durerea cardiacă este de regulă expresia suferinței miocardocoronariene acute sau cronice.

Mecanismul fiziopatologic al durerii implică dezechilibrul tranzitoriu între aportul și consumul de oxigen miocardic și se datorește scăderii aportului de oxigen, nevoilor crescute de consum miocardic de oxigen sau ambilor acestor factori, care dealtfel sînt prezenți în cele mai multe cazuri. În *angina clasică de efort*, care apare în cazurile cu leziuni coronare extinse ce interesează ramurile arteriale principale, creșterea rezistenței la flux, consecutivă micșorării lumenului, împiedică asigurarea unei perfuzii miocardice adecvate nevoilor crescute de oxigen din timpul efortului, chiar dacă ramurile mici, intramurale, mai păstrează capacitatea de a se dilata. Mecanismul de bază constă în creșterea presiunii sîngelui, frecvenței cardiace sau contractilității, rezultînd o creștere a consumului (nevoilor) de oxigen miocardic. În repaus, stenoza arterială coronară fixă poate să nu compromită semnificativ lumenul și să nu reducă fluxul coronar într-atît încît să producă un dezechilibru între aportul și consumul de oxigen. În timpul efortului fizic, fluxul coronar crescut se poate dovedi ineficace



Scanned with OKEN Scanner

în vasele de conductanţă (arterele coronare epicardice cu lumen larg), în ciuda vasodilataţiei şi diminuării rezistenţei arteriolare. Din acest motiv, pacientul dezvoltă un sindrom anginos care cedează la revenirea în condiţii de repaus.

La polul opus, se află angina determinată de scăderea aportului de oxigen. *Angina Prinzmetal* este reprezentativă în acest sens; criza anginoasă apare în repaus, durează mai mult decît cea din angina clasică de efort şi se poate repeta de mai multe ori, ziua sau noaptea. Este bine demonstrat că, de cele mai multe ori, criza este declanşată de spasmul coronarian (instalat pe ramurile mari, cu sau fără leziuni coronare) care diminuează semnificativ şi brusc fluxul sanguin şi, implicit, aportul de oxigen miocardic.

Faţă de aceste cazuri extreme, patogeneza anginei cunoaşte numeroase situaţii intermediare. De exemplu, *angina produsă de expunerea la frig* poate fi datorită vasoconstricţiei coronare (scăderea aportului) şi creşterii presiunii sîngelui (rezultînd o creştere a consumului de oxigen miocardic).

În *angorul emoţional* sînt implicaţi doi factori: spasmul arterial coronar (scăderea aportului) ce poate însoţi tahicardia şi creşterea TA (creşterea $M\dot{V}O_2$).

Sindromul de *angor instabil* poate fi, de asemenea, asociat cu scăderea fluxului sanguin coronar consecutiv coronarospasmului, formarea de agregate plachetare intraarteriale şi dezvoltarea trombozei.

Durerea anginoasă se caracterizează printr-o serie de particularităţi ce o fac uşor de recunoscut şi de diferenţiat de alte tipuri de dureri toracice determinate de unele afecţiuni ale organelor din cavitatea toracică sau ale elementelor componente ale peretelui toracic. Dar durerea cardiacă mai poate fi produsă şi de către suferinţa altor organe (cauze extracardiace). Uneori durerile care pornesc din zona cardiacă se suprapun, fiind din această cauză foarte dificil de deosebit. Dificultatea sporeşte în cazurile în care durerile de origine cardiacă coexistă cu dureri generate de alte cauze (toracice, pleurale, digestive etc). O analiză atentă poate evidenţia caracterele proprii fiecărei dureri aparţinînd celor două categorii de cauze. Dificultăţi de diagnostic se ridică de asemenea şi la bolnavii cu angină pectorală intricată, produsă prin stenoză fixă şi spasm (stenoză dinamică) supraadăugat. Simptomatologia şi evoluţia depind de: — extinderea gradului de alterare a funcţiei ventriculare stîngi, inclusiv prin existenţa altor cicatrice miocardice; — gradul stenozei aterosclerotice organice şi modul de compensare prin colaterale; — susceptibilitatea de a dezvolta vasoconstricţie şi/ sau fenomene trombotice care influenţează fluxul regional coronarian.

De aceea pentru interpretarea corectă a provenienţei durerii cardiace şi, consecutiv, stabilirea corectă a diagnosticului pozitiv şi etiologic al durerii este necesară investigarea bolnavului, după o metodologie ce include mai multe etape.

În sistematica diagnosticului, se va avea în vedere faptul că durerea cardiacă poate fi produsă de următoarele situaţii clinice: — o boală



Scanned with OKEN Scanner

organică severă, gravă, ce necesită tratament imediat; — o afecţiune cardiacă de cauză organică, dar cu o evoluţie cronică stabilă, fără pericol iminent; — tulburări funcţionale în cadrul manifestărilor neurovegetative; — afecţiuni extracardiace (toracice şi extratoracice);

Ca urmare, în elaborarea diagnosticului durerii cardiace, se vor scoate în evidenţă elementele caracteristice ale durerii anginoase, pentru a uşura diferenţierea de durerea toracică de provenienţă extracardiacă.

Va trebui să ne gîndim la astfel de cauze extracardiace supraadăugate, în special atunci cînd se constată o simptomatologie dureroasă nesistematizată, cu apariţie nemotivată, cu durată inconstantă şi iradieri atipice, neinfluenţată decît parţial sau deloc de către nitraţi.

Deci caracteristicile simptomatologiei anginei pectorale se traduc prin : durere specifică, localizată în regiunea toracică stîngă (precordial, retrosternal), cu iradieri în umărul sau braţul stîng sau în regiunea gîtului, cu caracter de presiune, de strînsoare, ca o gheară, sau sfredelitoare, apărînd sub formă de accese determinate de anumite circumstanţe, ca activitate fizică (mers, urcat scări), mese copioase, expunere bruscă la aer rece, stresare psihică, inhalarea de amestecuri gazoase hipoxice, expunerea la altitudini mari (5 000—6 000 m), tahiaritmii, infecţii sau obstrucţii ale căilor biliare sau urinare. Durerea cedează odată cu încetarea efortului sau după administrarea de nitrocompuşi; este însoţită de o senzaţie de anxietate acută, caracterul său afectiv deosebind-o de alte tipuri de durere.

Tabloul clinic este dominat de simptome ce ne indică o posibilitate evolutivă severă, chiar deosebit de gravă, cînd :

— criza de angină pectorală este dominată de o senzaţie dureroasă insuportabilă şi este însoţită de stare de anxietate;

— durerea cardiacă are o intensitate mai scăzută, dar cu iradiere şi localizare ce se menţin nemodificate peste 5 minute sau se manifestă ondulatoriu (cresc/scad);

— criza se însoţeşte de fenomene de colaps sau de aritmii ce se instalează acut;

— criza survine după o masă bogată, concomitent sau după o suprasolicitare fizică sau/şi psihică şi care persistă în continuare.

Deoarece, în practică, medicul se confruntă cu dureri de forme şi cauze diferite, raţionamentul clinic ne obligă la elaborarea unui diagnostic pozitiv şi diferenţial bazat, în principal, pe datele anamnestice şi pe simptomatologia clinică, la care se adaugă aportul mijloacelor de investigare.

În faţa unei dureri toracice, trebuie să se precizeze dacă localizarea este precordială sau nu. În primul caz, clinicianul este confruntat cu două posibilităţi : este sau nu este produsă durerea prin suferinţa miocardocoronariană? În cazul cînd se opinează pentru originea miocardocoronariană şi dacă ECG-ul de repaus este pozitiv, diagnosticul este cert. Dacă ECG-ul de repaus este normal în afara crizei, trebuie să urmărim bolnavul, dacă este posibil monitorizat. Se pot efectua teste de încărcare coronariană (fig. 5.1). In urma rezultatelor acestora, se poate clarifica diagnosticul etiologic. Aceeaşi secvenţă logică este valabilă şi în cazul celorlalte teste (presor la rece, ergonovină) (fig. 5.1). În cazul testului de efort negativ, se pot efectua teste funcţionale, cu menţiunea că utilitatea acestora este mai pregnantă în cazul durerii prin spasm coronarian.



Scanned with OKEN Scanner

| VALOAREA TESTELOR DE ÎNCĂRCARE CORONARIANĂ ÎN DIVERSELE FORME DE ANGOR | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TIP ANGOR | EFORT DINAMIC | PACING ATRIAL | EFORT IZOMETRIC | TEST PRESOR RECE | EXPUNERE RECE | TEST ERGONOVINĂ |
| ANGOR EFORT | +++ | − | − | − | +− | +− |
| ANGOR REPAUS | +− | − | +− | ++ | ++ | +++ |
| ANGOR EFORT + REPAUS | ++ | − | +− | ++ | ++ | ++ |

Fig. 5.1. — Valoarea testelor de încărcare coronariană.

### 5.1.2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL DURERII ANGINOASE

Ateroscleroza, ca boală cu etiologie multifactorială cu mecanism incomplet elucidat, este şi va rămîne cauza majoră a cardiopatiei ischemice. Ateroscleroza coronariană constituie substratul anatomopatologic al anginei pectorale în circa 95 % din cazuri, ceea ce face ca diagnosticul etiologic să fie relativ uşor de stabilit.

Deşi ateroscleroza coronariană ocupă primul loc în etiologia variatelor forme de cardiopatie ischemică, ierarhizarea atît a incidenţei aterosclerozei coronariene, cît şi a celorlalte cauze, constituie un domeniu încă foarte controversat.

Incidenţa factorilor etiologici este diferit apreciată. Dudea (1981) arată că, în 90—95 % din cazuri, în cardiopatia ischemică substratul lezional îl constituie ateroscleroza coronariană. Vlaicu (1979), Negoiţă (1982) şi Mogoş (1983) împărtăşesc această opinie.

Lenègre şi colab. (1961) relevă, în schimb, că 14,5% din cauzele anginei pectorale şi 10,8 % din cele de infarct miocardic sînt datorate altor cauze decît ateroscleroza coronariană. După datele prelucrate de Moga şi Hărăguş (1960), în 25 % din cazuri, substratul coronaropatiei care a dus la infarct este altul decît ateroscleroza, iar Theodorescu (1961) evidenţiază că frecvenţa ateroslerozei coronariene este de 97,2 % la un număr de 77 cazuri de infarct miocardic studiate.

Importanţa problemei derivă din frecvenţa în continuă creştere a cardiopatiei ischemice, la vîrste din ce în ce mai tinere, precum şi din creşterea incidenţei la vîrsta adultă şi vîrstnică de ambele sexe, ceea ce obligă practica medicală şi cercetarea ştiinţifică la analiza şi cunoaşterea etiologiei, patogeniei şi tabloului clinic manifest al bolii.

Deşi diagnosticul etiologic nu ridică probleme pentru că, în marea majoritate a cazurilor, este vorba de ateroscleroza coronariană ca cea mai frecventă cauză a durerii cardiace, mai sînt şi alte cauze care pot determina apariţia anginei pectorale. Cu alte cuvinte, angina pectorală poate avea mai mult decît o singură cauză, atît în prezenţa, cît şi în lipsa modificărilor aterosclerotice.

O analiză amănunţită a datelor din literatură şi a faptelor de observaţie personală ne îngăduie gruparea cauzelor posibile în producerea durerii anginoase în următoarele categorii :

— Ateroscleroza arterelor coronare
— Anomaliile congenitale ale arborelui coronar
— Spasmul coronarian



Scanned with OKEN Scanner

— Anevrismul congenital și respectiv cîștigat prin periarterita nodoasă, sifilis, tbc, reumatism, traume fizice
— Embolismul coronarian
— Bolile infecţioase
— Bolile de colagen (colagenoze)
— Bolile metabolice ce afectează sau/și produc modificări structurale și funcţionale arteriale
— Cardiopatiile valvulare. Dintre acestea, pot determina angină pectorală leziunile aortice (stenoza aortică și insuficienţa aortică) și stenoza mitrală
— Cardiomiopatia obstructivă
— *Myocardial bridge*
— Curba de disociere anormală a oxihemoglobinei
— Bolile sistemice (trombocitare, poliglobulii, anemii severe)
— Sindromul X
— Calcifierea mediei arteriale coronare
— Modificările microcirculaţiei miocardice
— Alte boli și stări patologice ce antrenează în tablou clinic dureri anginoase : hipertensiunea arterială, stările de șoc, boli endocrine (hipotiroidism/hipertiroidism), boli digestive (boli ale căilor biliare, ulcer, pancreatite acute), hipertensiunea arterială pulmonară primitivă, hipoglicemia, hiperkaliemia, boli sistemice cu afectare miocardică, intoxicaţii cu fosfor, oxid de carbon, traumatisme coronariene (cu rupturi, hematoame, tromboze, compresiuni etc.), expunere bruscă la mare înălţime, eliberare bruscă și masivă de catecolamine

*Ateroscleroza arterelor coronare* echivalează din punct de vedere clinic cu cardiopatia ischemică, manifestîndu-se sub forma de stenoze, ocluzii (trombotice și embolice) și hemoragii.

Ocluziile embolice sînt generate de embolusuri, fragmente de plăci ateromatoase sau de altă natură. Ocluziile trombotice, generate, după cum o indică și denumirea lor, de trombi, pot fi complete sau incomplete, după gradul de obstruare a lumenului coronarian, și pot fi și definitive, în cazul prezenţei trombilor organizaţi sau a ateroamelor obstruante ale lumenului.

*Anomaliile congenitale ale arborelui coronarian.* Durerea cardiacă mai poate surveni și în cazul unor anomalii ale arborelui coronarian în care nu există ateroscleroză sau cînd ateroscleroza intervine doar ca factor favorizant sau agravant al durerii coronariene.

Evidenţierea anomaliilor arborelui coronarian are importanţă nu numai pentru diagnosticul etiologic al anginei pectorale, ci mai ales pentru faptul că aceste malformaţii beneficiază de tratament chirurgical. Anomaliile coronariene congenitale pot fi puse în evidenţă prin angiocoronarografie. Dintre acestea, mai frecvent întîlnite sînt de menţionat : artera coronară unică, hipoplazia arterei coronare drepte, stenoza orificiilor coronariene, scleroza coronariană infantilă, anevrismele coronariene cu localizări predilecte pe artera coronară stîngă, stenozele coronariene congenitale, anomaliile de origine ale arterei coronare stîngi, (pornește din sinusul posterior al arterei pulmonare ; această malformaţie duce la deces în primele luni de viaţă), coronara dreaptă originară din atriul drept, fistula arteriovenoasă coronariană și sindromul Bland—White—Garland (originea arterei coronare stîngi din artera pulmonară). În acest sindrom artera coronară stîngă este subţire, gracilă, iar cea dreaptă (originară din



Scanned with OKEN Scanner

aortă) este mult dilatată și permite, datorită gradientului de presiune dintre cele două coronare, scurgerea retrogradă din coronara dreaptă în coronara stîngă; prin urmare, artera coronară dreaptă irigă ambii ventriculi (Negoiță, 1983), iar cu înaintarea în vîrstă (circa 1/3 din cazuri ajung la vîrste între 60 și 70 ani), pot apărea crize anginoase de frecvență și intensitate severă.

Fistulele arteriovenoase pot fi, la rîndul lor, congenitale sau dobîndite, fără ca să existe vreo deosebire privind semnele clinice. Se evidențiază prin coronarografie și se tratează chirurgical.

Cu rare excepții, majoritatea anomaliilor congenitale ale arborelui coronarian se întîlnesc la copii și adolescenți; fără intervenții chirurgicale de corecție, nu sînt compatibile cu supraviețuirea. Se însoțesc de tulburări de ritm și insuficiență cardiacă ireductibilă.

*Spasmul coronarian* poate fi definit drept o vasoconstricție reversibilă, segmentară sau difuză, a musculaturii netede a arterelor coronare, ce poate surveni pe artere indemne, dar mai ales în zonele aterosclerotice preexistente. Tonusul arterelor coronare face parte din mijloacele normale de control și reglare ale debitului coronarian — factor important în contractilitatea miocardică. În modularea tonusului coronarian mai intervin și alți compuși și substanțe vasoactive (angiotensina și bradikinina), ale căror mecanisme de acțiune sînt încă incomplet elucidate.

Îngustarea bruscă sau lentă, cu reducere de lumen, a coronarelor perturbează în grade diferite activitatea miocardică, fiind atribuită aterosclerozei. Trebuie însă acordată însemnătatea cuvenită spasmului arterelor coronare, ca factor distinct față de ateroscleroză, chiar dacă uneori nu este asociat cu aceasta, și poate fi responsabil de producerea durerii coronare și chiar a unor morți subite și neexplicabile survenite la unii sportivi sau la unii tineri.

Spasmul coronarian, responsabil, în marea majoritate a cazurilor, de reducerea bruscă a fluxului sanguin, face parte dintre cauzele unei alimentări insuficiente cu oxigen a miocardului, aflîndu-se deci și la originea durerii cardiace anginoase. Participarea sa la producerea durerii are loc cu o incidență variabilă; astfel, Braunwald și colab. (1974) îl incriminează în 25—30 % din cazuri, iar Bertrand (cit. de Orha, 1974) numai în 16 %. Spasmul coronarian este invocat tot mai mult ca o cauză posibilă a anginei pectorale, a infarctului de miocard și a morții subite. Intensitatea și instalarea spasmului nu depind de gradul leziunii aterosclerotice, motiv pentru care angina vasospastică poate coexista alături de cea clasică de efort (Maseri, 1980). Se poate presupune că și pe segmentul îngustat prin leziuni aterosclerotice survin spasme coronare de origine psihică sau prin alte cauze ce accentuează și mai mult îngustarea lumenului coronar. Angina produsă prin spasm coronar nu este nici mai puțin dureroasă, nici mai puțin periculoasă decît alte forme de angină.

În coronarele cu stenoză „critică", o creștere minimă a tonusului vascular, ce nu poate fi evidențiată angiografic, poate reduce semnificativ irigația. Alteori, se produce o vasoconstricție pe vasele de rezistență. Diferențierea dintre spasmul coronarelor mari, creșterea tonusului vascular normal și vasoconstricția arterelor de rezistență are o mare importanță în terapeutică (Maseri, 1980; Zăgreanu, 1983).

Deși spasmul vascular a fost intuit încă de la începutul secolului, elucidarea mecanismului de producere și implicațiile sale în patologia coronariană rămîn probleme ale ultimelor două decenii. Grație coronaro-



Scanned with OKEN Scanner

grafiei, s-a permis evidențierea spasmului coronar, cu reducerea consecutivă a debitului sanguin, în teritoriul unor coronare indemne. Spasmul coronarian poate rezulta din contracția musculaturii netede a pereților vaselor, ca urmare a stimulării receptorilor alfaadrenergici din peretele arterelor coronare de către substanțele vasoactive în relație cu ionii de calciu. Aceștia în exces induc creșterea tonusului musculaturii netede din peretele coronarian.

Testul cu ergonovină are o sensibilitate și o specificitate de aproape 100 % în decelarea spasmului coronarian. În cazurile pozitive la test, nu mai este necesară confirmarea prin coronarografie.

Diagnosticul etiologic de angor generat de spasm coronarian se stabilește pe baza datelor ECG, dacă sînt culese în timpul crizei; în afara acesteia, diagnosticul se pune pe baza testului cu ergonovină și a examenului coronarografic.

Robertson și colab. (1982) și Yasue și colab. (1979) au relevat prin coronarografie că angina de efort a fost condiționată de un spasm coronarian, spasm care a dispărut după administrarea de nitroglicerină. La bolnavii cu spasm coronarian, medicamentele ce acționează ca antagoniști ai calciului (Nifedipin, Diltiazem), dilatînd arterele coronare prin blocarea intrării ionilor de calciu în mușchii netezi ai vaselor coronare, au împiedicat apariția anginei.

Influența vasoactivă a prostaglandinelor este o constatare de dată mai recentă. Astfel tromboxanul $A_2$ eliberat de trombocite este puternic vasoconstrictor, iar prostaciclinele ($PGI_2$), eliberate de celulele endoteliale ale coronarelor, exercită un efect antiagregant și vasodilatator, care împiedică acțiunea vasoconstrictoare a tromboxanului $A_2$, deci au efect antagonist (Pasternac și colab., 1980; Siderenko și Lakisev, 1982).

Deoarece propranololul blochează receptorii betaadrenergici care servesc ca intermediari în mecanismul de dilatare a vaselor, efectele receptorilor alfaadrenergici devin dominante și astfel apare riscul producerii spasmului coronarian (Yasue, 1980).

Acțiunea cardioprotectoare a betablocantelor s-ar explica și prin antagonismul lor farmacodinamic față de catecolaminele eliberate în miocard. Se apreciază că, în crizele anginoase, are loc o hiperactivitate simpatoadrenergică cu exces de catecolamine, ce antrenează tahicardie, hipertensiune arterială și creșterea contractilității miocardului, factori ce determină un consum sporit de oxigen miocardic.

*Anevrismul coronarian* congenital sau cîștigat nu poate fi evidențiat decît prin angiocoronarografie.

Anevrismul congenital reprezintă o variantă mai rar întîlnită și care evoluează de regulă asimptomatic pînă la apariția complicațiilor. Anevrismul cîștigat are la bază modificări ateroscleroticе sau luetice, infecții bacilare și reumatismale, periarterita nodoasă sau poate fi posttraumatic.

*Embolismul coronarian.* Ocluzia coronariană poate fi embolică sau trombotică, prin hematom intramural sau prin obstrucție ostială. Ocluzia embolică coronariană se face prin trombi, fragmente de plăci ateromatoase sau de altă natură și ea reprezintă o cauză de producere a infarctului de miocard. Această modalitate obstructivă poate interesa atît ramificațiile intramurale, cît și cele extramurale ale arterelor coronare, cu predilecție porțiunea distală a acestora. Spre deosebire de ocluzia embolică,



Scanned with OKEN Scanner

cea trombotică interesează cu precădere arterele extramurale. Gravitatea și evoluția trombozelor este diferită. Nu totdeauna trombusul determină ocluzia totală, uneori putînd să obstrueze parțial lumenul coronarian. Cîteodată trombii pot fi multipli, fiind localizați în mai multe ramuri ale arborelui coronarian, cu predilecție în acele segmente/ porțiuni în care procesul aterosclerotic este extins și avansat. Trombii sînt supuși procesului de organizare (recanalizare sau tromboliză). După transformarea trombilor în țesut conjunctiv, se reduce lumenul coronarian.

Pe lîngă ateroscleroză, tromboza coronariană poate apărea și în cursul evoluției altor boli ca : periarterita nodoasă, în care sînt afectate arterele, inclusiv cele coronare, lupusul eritematos diseminat, boala Bürger, reumatismul poliarticular acut.

Endocarditele bacteriene, cu leziuni valvulare severe și complicații, pot determina embolii coronariene. De asemenea, cardiopatiile valvulare, în special cele mitrale și aortice, cînd se complică cu endocardită ulcero-vegetantă, pot determina acest tip de embolie. Pe lîngă endocardita bacteriană, incriminată cel mai ades în embolismul coronarian, mai pot fi implicate și boli ca sifilisul, malaria. Se mai pot forma embolii din placa ateromatoasă calcificată din însăși peretele arterei coronare, la care se mai adaugă trombii murali. Alteori, se poate întîlni embolie grăsoasă consecutivă unor traumatisme osoase sau intervenții chirurgicale pe oase lungi. Rare sînt de asemenea și variantele embolice prin aer sau alte gaze introduse în cavitățile inimii în timpul intervențiilor chirurgicale pe inimă ori pe acul de puncție în venele pulmonare în timpul efectuării unui pneumotorax sau a unei toracenteze (Mogoș 1983). Material embolic poate fi generat și de unele tumori de tip mixom.

Sediul mai frecvent al emboliei coronariene îl constituie artera descendentă anterioară (ramură din coronara stîngă).

*Bolile infecțioase* sînt mai frecvent incriminate ca generatoare de angină pectorală : sifilisul, diferite bacteriemii cu septicopiemii sau septicemii, tbc-ul, reumatismul poliarticular acut, mai rar febra Munților Stîncoși.

— Sifilisul în etiologia anginei pectorale este apreciat diferit, în raport cu perioadele de timp în care se analizează. Astfel, în prezent ocupă un loc din ce în ce mai redus în raport cu primele decenii ale acestui secol. Accesele anginoase sînt determinate de ocluzia sau stenoza apreciabilă a orificiilor coronarelor de către o placă fibroidă, consecutiv aortitei sifilitice. Aortita sifilitică se însoțește de stenoza ostiumului coronarian și foarte rar de coronarită sifilitică ; se asociază și cu insuficiența aortică specifică, fără ca aceasta din urmă să constituie un factor frecvent întîlnit în producerea anginei pectorale. Un loc neînsemnat în etiologia infarctului miocardic îl ocupă aortita sifilitică ; diagnosticul se completează cu datele anamnestice, serologice, clinice (mai ales în prezența semnelor de neurolues) și radiologice (evidențierea dilatării segmentare a aortei ascendente).

— În reumatismul poliarticular acut cu cardită reumatismală la tineri, se poate întîlni coronarită reumatică cu dureri anginoase. Trebuie suspectați mai ales tinerii care acuză infecții de focar, amigdalită, granuloame dentare. Semnele clinice și rezultatele examenelor de laborator oferă cadrul complet al bolii reumatismale și pot fi revelatoare și pentru coronarita reumatică, complicație rară, dar posibilă, a reumatismului acut de obicei însoțită de alte semne umorale de reumatism acut.



Scanned with OKEN Scanner

Coronarite infecţioase s-au mai semnalat în difterie, scarlatine, febră tifoidă, gripă şi în alte boli infecţioase, mai frecvent în ricketsioze şi parariketsioze ce afectează în special coronarele mici.

Aspectul histologic al afectării miocardice este de tipul cardiopatiei interstiţiale, cu un plus de infiltrat celular şi de fibroză.

*Bolile de colagen*. În colagenoze, leziunile coronarelor se înscriu în cadrul poliviscеropatiei şi al leziunilor arteriale cu caracteristicile lor, cum ar fi arterita nesupurativă, necrotică, fibrinoidă cu colagen. Procesele inflamatoare din boli ca lupusul eritematos diseminat, periarterita nodoasă interesează atît coronarele mari cît şi pe cele mici cu predilecţie la vîrstă tînără. Lupusul eritematos diseminat determină leziuni predilecte în arterele coronare mici. Crize anginoase mari pot surveni în amiloidoză, sclerodermie, precum şi în trombangeita obliterantă de tip Bürger în care degenerarea hialină poate obstrua lumenul coronarian. Se mai menţionează şi sindromul de crosă aortică.

*Bolile metabolice*, a căror etiopatogenie este extrem de diferită, pot constitui cauze generatoare sau favorizante de declanşare a crizelor anginoase.

— Diabetul zaharat poate favoriza sau declanşa crizele anginoase şi prin faptul că favorizează şi accelerează dezvoltarea aterosclerozei. S-a constatat că diabetul zaharat se întîlneşte de cinci ori mai frecvent la bolnavii coronarieni decît la cei indemni. Pe de altă parte, s-a constatat că, la bolnavii diabetici, incidenţa cardiopatiei ischemice este de două ori mai mare decît la nediabeticii de aceeaşi vîrstă (Mogoş, 1983).

— Xantomatoza, hipercolesterolemia familială reprezintă tot factori favorizanţi în evoluţia aterosclerozei sistemice şi coronariene. Riscul de a face o cardiopatie ischemică este mai mare la indivizii cu hipercolesterolemie.

— În gută, o hiperuricemie ce depăşeşte 7 mg% măreşte probabilitatea de apariţie a cardiopatiei ischemice de 1,6 ori comparativ cu cazurile cu uricemie normală (Zăgreanu, 1983). Riscul este şi mai crescut la subiecţii picnici şi/sau obezi (Karassi, 1979).

— Sindromul Hurler (glicoproteine în media arterială şi amiloidoză în media şi intima vaselor coronariene) se însoţeşte uneori de fenomene de tip anginos, ca şi mediocalcoza infantilă (boala Mönckeberg) (Bryant şi White, 1961), caracterizată prin necroze ale mediei şi calcificare.

*Cardiopatiile valvulare*. Leziunile aortice, în special stenoza aortică şi, în mai mică măsură, insuficienţa aortică, se înscriu printre cauzele ce determină crize de angină pectorală.

— Stenoza aortică este considerată drept cea mai anginogenă valvulopatie. Se citează însă cazuri de angină de piept cu arteriograma coronariană normală. Presiunea intraventriculară crescută în timpul sistolei accentuează compresia arteriolelor intramurale, reducînd semnificativ fluxul sanguin coronar — mecanism ce poate fi implicat în geneza crizei anginoase. Presiunea intraventriculară ridicată determină hipertrofia miocardului şi prelungirea timpului de ejecţie, ceea ce duce la creşterea consumului de oxigen. Un mecanism identic stă la baza producerii crizelor anginoase din stenoza aortică musculară idiopatică (cardiomiopatia obstructivă).

— În insuficienţa aortică, incidenţa crizelor anginoase este mult redusă, iar angorul funcţional este determinat de scăderea presiunii diastolice din aortă, ce ar reduce fluxul coronarian şi dilataţia ventriculului



Scanned with OKEN Scanner

stîng. Theodorescu şi colab. (1968) subliniază faptul că apariţia angorului la un cardiopat valvular aortic reprezintă un semn-indiciu de prognostic sever, supravieţuirea fiind în medie de 5 ani. Braunwald (1980) indică un prognostic de sub 5 ani şi recomandă plastie valvulară.

— Stenoza mitrală se poate însoţi de crize anginoase cu o frecvenţă ce variază între 2,6 şi 8,5% (Stuckey, 1955). Acelaşi autor atrage atenţia asupra stenozei mitrale strînse care, în 16% din cazuri, determină angina de piept. Dintre variatele forme clinice de stenoză mitrală, cea cu hipertensiune arterială marcată poate fi incriminată mai frecvent între valvulopatiile generatoare de crize anginoase. Apariţia crizelor s-ar datora scăderii debitului cardiac şi sporirii nevoilor metabolice ale cordului drept, ca şi comprimării arterei coronare stîngi între atriul stîng şi artera pulmonară, ambele dilatate în această formă clinică de boală. Nu ar fi exclus ca şi hipertensiunea arterială să joace un rol, dacă nu determinant, cel puţin adjuvant (Theodorescu şi colab., 1966). Cînd stenoza mitrală se asociază cu ateroscleroza, se reduce şi lumenul coronarian.

— Protezările valvulare, mai ales cea aortică, pot genera dureri anginoase. Între alte variante etiologice mai rare ce pot fi incriminate în producerea crizelor anginoase, se includ : stenoza aortică supravasculară, coarctaţia aortei, atrofia valvulară congenitală.

*Anemiile severe* pot genera, prin reducerea hemoglobinei, hipoxie miocardică şi, consecutiv, angină pectorală. Instalarea bolii nu depinde numai de gravitatea anemiei, ci şi de rapiditatea cu care se declanşează, precum şi de efortul fizic făcut de bolnav. De asemenea, angina pectorală este dependentă şi de gradul afectării aterosclerotice a coronarelor concomitent cu anemia.

Curba anormală de disociere a oxihemoglobinei este o anomalie biochimică, care a fost descrisă pentru prima dată de Eliott şi Bratt în 1969, mai ales la femei anginoase, în prezenţa unor coronare permeabile. Se caracterizează printr-o curbă de disociere deplasată la dreapta, ceea ce favorizează o desaturare mai importantă la nivel capilarovenos şi, consecutiv, un aport mai mare de oxigen la nivel celular.

*Modificările microcirculaţiei miocardice* pot fi incriminate în patogenia angorului, în condiţiile unei reţele coronariene permeabile. Aceste modificări survin în cursul evoluţiei unor boli metabolice, colagenoze, amiloidoze.

*Calcifierea mediei arterelor mijlocii* (boala Mönckeberg) se caracterizează prin depuneri de calciu interesînd tunica medie a arterelor de tip muscular, consecinţa fiind o scleroză arteriolară şi îngustarea lumenului vascular. Se realizează tablouri clinice similare celor din ateroscleroză. Trebuie avut în vedere că deseori calcifierea plăcilor ateromatoase creează dificultăţi de diagnostic diferenţial, mai ales cînd este vorba de localizarea coronariană a bolii.

*Sindromul X*, descris de Fischbein şi colab. (1975), fără coronaroscleroză şi cu artere coronare normal permeabile, este un sindrom controversat, al cărui mecanism etiopatogenic, explicabil ipotetic, cu unele variante posibile, este încă neelucidat.

Alte boli şi stări patologice sînt importante, în măsura în care prezenţa lor poate agrava simptomatologia anginei pectorale. Dintre cauzele favorizante mai frecvente, sînt de menţionat : stările hipoglicemice şi cele de şoc, prăbuşirile tensionale, intoxicaţiile care blochează hemoglobina şi împiedică transportul de oxigen, unele boli digestive, unele neoplazii,



Scanned with OKEN Scanner

unele boli endocrine, ce pot fi implicate în complexa etiopatogenie a aterosclerozei cu localizare coronariană.

*Boli endocrine.* Hipertiroidia determină, prin mecanisme complexe, suferința miocardului. Astfel, prin hipertonia simpatică, crește tonusul arterelor coronare și se realizează tahicardia, factor ce poate influența miocardul, iar prin hormonii tiroidieni sensibilizează miocardul la acțiunea catecolaminelor, determinînd creșterea glicogenolizei și decuplarea proceselor de oxidare-fosforilare ale fibrei miocardice.

Hipertiroidismul, în formele cu tireotoxicoză, poate cauza dureri anginoase, mai ales în formele cu sindrom hiperchinetic la femeile tinere, ischemia fiind urmarea efectului metabolic al hormonilor tiroidieni, în absența aterosclerozei coronariene (Resnekov, 1977), deci fără ca vasele coronare să prezinte modificări organice.

Ateroscleroza coronară fiind frecvent întîlnită la hipotiroidieni, este uneori dificil de apreciat măsura în care apariția anginei aparține aterosclerozei coronare și/sau hipotiroidismului. În formele severe de hipotiroidism, criza anginoasă se înscrie în tabloul clinic al bolii de bază. În astfel de cazuri, tratamentul substitutiv poate declanșa sau ameliora angina pectorală.

— În sindromul hiperchinetic crește debitul cardiac, crește viteza de circulație și cea a întoarcerii venoase, prin scăderea rezistenței periferice. Ca și în alte boli cronice ale miocardului de natură metabolică, prin stresul realizat în sindromul hiperchinetic, se produce o perturbare în consumul de oxigen, ceea ce poate antrena modificări, leziuni degenerative ale fibrei miocardice, cu edem și fibroză interstițială.

— Hipertensiunea arterială favorizează și este frecvent asociată cu ateroscleroza, încît o durere anginoasă, de tip coronarian, la un bolnav hipertensiv are, probabil, o origine mixtă. Apreciem, de aceea, că este puțin probabil ca, la un adult cu hipertensiune arterială, angina pectorală să fie generată numai prin imposibilitatea circulației coronariene de a satisface necesarul în oxigen al miocardului ventriculului stîng hipertrofiat. Crizele anginoase pot apărea la bolnavii hipertensivi chiar și în absența leziunilor aterosclerotice coronariene sau cînd acestea sînt discret incipiente. La femei, în climax și cu hipertensiune arterială, crizele anginoase au o mai mare incidență.

Hipertensiunea arterială pulmonară — ca sindrom generator al anumitor afecțiuni, printre care și stenoza valvulară pulmonară — poate da naștere durerilor anginoase datorită faptului că ischemia miocardică relativă a ventriculului drept, cauzată de necesități sporite de oxigen și de creșterea rezistenței transmurale, determină reducerea gradientului de presiune sistolică (Braunwald și colab., 1974). Durerea anginoasă ar putea fi provocată de distensia forțată a arterei pulmonare sau de congestia bruscă a plămînului.

*Anomaliile enzimatice*, traduse prin modificări ale izoenzimelor (lacticodehidrogenaza), se întîlnesc de regulă la femei înainte de instalarea menopauzei și s-a constatat că pot genera crize de angor în condițiile unei rețele coronariene permeabile.

*Bolile digestive* pot, în unele cazuri, determina sau favoriza crizele de angină pectorală.

Bolile căilor biliare pot constitui cauze favorizante ale crizelor anginoase prin distensia reflexă viscerovisceral ce determină vasoconstricție



Scanned with OKEN Scanner

coronariană prin reflex vagal. Uneori crizele anginoase sînt declanşate pe un teren de ateroscleroză coronariană (Ciplea şi colab., 1980).

Ulcerul gastric şi duodenal determină, în fazele dureroase, crize de angină pectorală. Medicaţia antiacidă şi antisecretoare combate atît durerile provocate de boala ulceroasă cît şi cele anginoase.

Hernia hiatală se poate manifesta uneori prin simptome asemănătoare cu angina pectorală; poate chiar antrena o criză anginoasă, în special cînd hernia hiatală este asociată cu litiază biliară sau boală ulceroasă (sindromul Saint).

Un colon foarte destins, în special la indivizii cu diafragmul în poziţie înaltă şi cu inima deplasată către dreapta, poate genera o senzaţie de presiune, care poate fi confundată cu o angină de piept veritabilă (Hegglin, 1964).

*Boli sistemice cu afectare miocardică.* Leziuni coronariene se întîlnesc şi în unele boli de sistem. În astfel de situaţii, nu se exclude prezenţa aterosclerozei, ca boală asociată.

În *sarcoidoză*, boală cu etiologie necunoscută, infiltratele celulare de granuloame din plămîn, piele şi sistemul reticuloendotelial se observă şi în miocard. Localizarea predilectă a acestor infiltrate de granuloame este la baza septului interventricular sau pe marginea liberă a ventriculului stîng, fapt ce explică apariţia tulburărilor de ritm.

*Amiloidoza* poate afecta şi miocardul, după ce a evoluat uneori chiar 10—15 ani fără semne cardiace. Afectarea miocardică se traduce prin localizarea între celulele miocardice şi intima vaselor intramiocardice a fibrelor de amiloid, compuse din imunoglobuline cu lanţ uşor.

În *colagenoze*, aspectul histologic al afectării miocardice este de tipul miocardiopatiei interstiţiale. În sclerodermie, se întîlnesc rareori tulburări de ritm, în raport cu celelalte colagenoze.

Cu toate dificultăţile reieşite din diversitatea cauzelor generatoare şi a formelor de manifestare ale simptomului de durere cardiacă, în majoritatea cazurilor, diagnosticul etiologic se poate pune şi cu ajutorul mijloacelor de investigaţie tehnice. Este de menţionat şi posibilitatea existenţei cardiopatiei ischemice nedureroase, a infarctului miocardic mut, nedureros, sau cu durere abia perceptibilă. Incidenţa cazurilor de infarct miocardic fără dureri este de 5—6% şi este vorba, de regulă, de bolnavi cu diabet zaharat, în vîrstă, cu insuficienţă cardiacă sau aflaţi după intervenţii chirurgicale.

O judicioasă privire clinică, asociată cu o anamneză făcută cu discernămînt şi cu analiza personalităţii, ce imprimă unele particularităţi fenomenului subiectiv al durerii cardiace, concurează cu succes la conturarea diagnosticului.

Studiile epidemiologice au reliefat faptul că indivizi aparţinînd grupului de tip A se caracterizează printr-un permanent spirit competitiv, tendinţă la dominare, agitaţie şi chiar agresivitate. La acest tip de indivizi, incidenţa infarctului miocardic este mai frecventă. Această categorie de particularităţi iminente predispune la un risc de 2—3 ori mai mare pentru angina pectorală. Indivizii aparţinînd grupului A comportamental nu sînt preocupaţi de sfaturile medicale şi nu au capacitatea de a se relaxa, fapt ce denotă un deficit funcţional al proceselor de inhibiţie corticală. Modelul de comportament de tip B, caracterizat prin mai puţin elan, printr-o ponderare a ambiţiilor, face de 7 ori mai puţin boli ale arterelor coronare.



Scanned with OKEN Scanner

Cunoaşterea particularităţilor psihosomatice ale bolnavului ne îngăduie să etichetăm caracterul funcţional al durerii cardiace faţă de prezenţa unei cardiopatii cronice ischemice prin tulburări organice. Anamneza va fi scurtă, dirijată, ţintită, şi, împreună cu prelucrarea şi interpretarea datelor examenului obiectiv, va îngădui ca, în peste 75% din totalul cazurilor cu dureri cardiace, să fie corect interpretată în privinţa etiologiei. Întrebările medicului vor fi formulate clar şi vor viza condiţiile de apariţie a durerii cardiace: dacă apare la suprasolicitare psihică sau fizică, la expunere la frig sau în timpul nopţii. Se va avea în vedere, de asemenea, localizarea, intensitatea şi frecvenţa durerii. Datele examenului obiectiv şi probele funcţionale, electrocardiograma de repaus şi de efort, alte investigaţii nesîngerînde (scintigrama, ecografia) vor contribui la cunoaşterea şi integrarea bolnavilor într-una din aceste forme etiologice şi la conturarea diagnosticului bolii coronariene.

### 5.1.3. DIAGNOSTICUL POZITIV ŞI DIFERENŢIAL AL DURERII ANGINOASE

#### 5.1.3.1. Consideraţii generale

Diagnosticul pozitiv al anginei pectorale este cu precădere clinic şi se bazează pe prezenţa durerii anginoase cu trăsăturile sale caracteristice. Fixarea corectă a diagnosticului afecţiunii cardiace ischemice trebuie făcută repede. Practica clinică obligă medicul la respectarea unui plan judicios în care fiecare etapă, analizată cu discernămînt, minuţiozitate şi pricepere, să îşi poată aduce contribuţia în diagnosticul diferenţial, pozitiv şi etiologic al durerii cardiace. Cele mai neînsemnate, în aparenţă, simptome vor fi luate în consideraţie.

În recunoaşterea durerii anginoase, de o importanţă decisivă pentru diagnostic se dovedeşte luarea corespunzătoare a anamnezei care, împreună cu examenul clinic, oferă examinatorului şi posibilitatea aprecierii personalităţii bolnavului. Deşi întrebările ce se pun în cadrul anamnezei au un caracter standard, răspunsurile sînt influenţate şi de personalitatea şi de sensibilitatea individuală a bolnavului.

Relatările anamnestice, cît şi modul de exteriorizare a suferinţei, oferă aprecieri asupra personalităţii şi stării generale a bolnavului. Cînd acesta poartă amprenta unei stări de anxietate (sentiment de teamă interioară), el se prezintă cu o durere stăpînită, fapt ce denotă o afecţiune cardiacă organică.

Alteori, suferinţa îmbracă un caracter teatral şi poate fi uşor diferenţiată de durerea de angină cardiacă organică, de aceea înclinăm pentru o tulburare funcţională benignă.

Tot la o primă inspecţie, trebuie avut în vedere aspectul tegumentelor care pot fi palide, reci, umede; trebuie, de asemenea, urmărite gesturile, mimica, comportarea, elemente care uneori pot facilita diagnosticul de suposiţie, urmînd a se diferenţia o afecţiune cardiacă cronică organică, de o tulburare funcţională sau de o boală extracardiacă de gravitate diferită, care se poate manifesta şi prin simptomatologie cardiacă. De asemenea, este important să se stabilească dacă este vorba de o formă



Scanned with OKEN Scanner

de insuficiență coronariană progresivă care, agravîndu-se treptat, poate duce într-un interval de 2—3 săptămîni la infarct miocardic.

Mai frecvent, se pot întîlni două circumstanțe clinice :

— bolnavul este liniștit și nu se mișcă deloc. Respiră rar și profund, eventual poate sta cu mîna pe stern. În acest caz, se poate aprecia că este vorba de o criză acută de angină pectorală ;

— bolnavul relatează mai multe simptome deodată, este vorbăreț, descrie durerea cu degetul sau cu mîna pe întreaga regiune toracică anterioară sau în regiunea spațiului intercostal stîng sau la vîrful inimii, iar la femei pe întreaga mamelă stîngă. În acest caz, se suspectează prezența tulburărilor funcționale.

Examenul clinic este urmat de analiza datelor relatate la anamneză.

Din relatările anamnestice se vor reține amănunte legate de debutul durerii, de durată, de frecvența crizelor, de relația cu vreo cauză evidentă (suprasolicitări fizice sau psihice, expunere bruscă la frig), de localizarea durerii, de intensitatea maximă a acesteia, de iradiere și de efectul nitriților asupra ei.

Se vor investiga anamnestic antecedentele eredocolaterale (infarct miocardic, angină pectorală, hipertensiune arterială) la membrii familiei, obiceiurile legate de fumat și de consumul de alcool, bolile asociate (diabet zaharat, hiperlipidemie, hipertensiune arterială). Prezența simultană a mai multor astfel de factori trebuie să ne facă să ne gîndim la o cauză cardiacă a durerii.

În cadrul examenului clinic se va controla pulsul. Cu această ocazie, se poate releva un puls slab, moale, ușor depresibil și însoțit de transpirații reci, ceea ce denotă o stare premergătoare de șoc. Alteori, pulsul este neregulat, ceea ce traduce prezența unei aritmii care, la oamenii în vîrstă, poate fi singurul simptom revelator al unei reacții ischemice acute a inimii.

Se va urmări apoi cum se prezintă respirația. Astfel, o dispnee inspiratoare (care este produsă prin stază pulmonară) este expresia unei insuficiențe coronariene sau a unei supraventilații psihogene. Uneori dispneea domină tabloul clinic și nu durerea, ca în insuficiența ventriculului stîng.

Controlul tensiunii arteriale (TA) ne poate furniza date utile. Astfel, o creștere a TA, de regulă asociată cu tahicardie, traduce un sindrom hiperchinetic sau o hipertireoză. Valori crescute ale tensiunii diastolice indică o insuficiență coronariană provocată prin presiunea crescută exercitată asupra peretelui în diastolă și/sau poate indica un infarct miocardic acut cu posibilități de evoluție spre șoc cardiogen.

Cînd tensiunea este constant scăzută fiind însoțită de dureri cardiace, ne gîndim la o stenoză a valvulelor aortice, cauză a unei insuficiențe coronariene. O creștere brutală a tensiunii arteriale ridică suspiciunea de feocromocitom în care descărcarea de catecolamine determină o creștere a rezistenței diastolice cu utilizarea accentuată a oxigenului miocardic.

La ascultație, zgomotele cardiace pot fi auzite normal sau modificat, tahicardice, tahiaritmice sau bradicardice.

Prezența unui zgomot III ventricular stîng cu caracter de galop protodiastolic indică o insuficiență ventriculară stîngă de natură coronariană. Zgomotul II accentuat la focarul pulmonarei denotă hipertensiune în mica circulație. Un suflu sonor aspru, cu intensitate maximă în al doilea spațiu intercostal parasternal pledează pentru o stenoză aortică. Un suflu holosistolic maxim la vîrful inimii, cu transmitere apicală, denotă o insuficiență



Scanned with OKEN Scanner

mitrală acută, eventual printr-o ruptură a mușchilor papilari. Un suflu sistolic-diastolic poate pune problema unei frecături pericardiace, semn caracteristic de pericardită sau reacție pericardică a unui infarct miocardic acut. Uneori se percepe un clic mezosistolic.

### 5.1.3.2. Diagnosticul pozitiv al durerii anginoase

Diagnosticul anginei pectorale este predominant clinic și se bazează pe datele anamnestice, la care se adaugă rezultatul electrocardiogramei, al testelor funcționale și al celor pozitive de provocare.

Diagnosticul pozitiv al anginei pectorale este bazat pe prezența unei dureri de tip constrictiv (localizate retrosternal, apărute brusc în timpul efortului, care iradiază într-un mod caracteristic și cedează la repaus), la care se adaugă modificările electrocardiografice caracteristice (fig. 5.2).

O anamneză, corect luată, furnizează informații extrem de importante ce permit, în majoritatea cazurilor, stabilirea diagnosticului de certitudine de angină pectorală. Bolnavul trebuie lăsat să descrie durerea angioasă, iar examinatorul să conducă anamneza astfel încît să fie relevat caracterul durerii, în raport cu circumstanțele în care apare sau în care se precipită, precum și în legătură cu modul de calmare a accesului dureros.

5.1.3.2.1. *Caracterele durerii în angina pectorală.* Tabloul clinic al durerii cardiace produse de ischemie se poate prezenta sub două forme caracteristice și anume :

— o formă în care durerea din ischemie apare în mod frecvent brusc, sub formă de criză, durează cîteva secunde sau minute și este declanșată mai frecvent în timpul efortului fizic și cedează prompt la încetarea acestuia.

— o formă în care durerea se mai poate manifesta ca o senzație de presiune surdă în regiunea precordială, cu o durată variabilă de timp de la ore pînă la zile, resimțite de bolnav mai mult ca o senzație neplăcută și nu chiar ca o durere. Durerea poate iradia în brațul stîng sau umărul stîng.

Intensitatea efortului declanșant al durerii diferă de la caz la caz. Mai frecvent, efortul depus în urcatul scărilor sau al pantelor reprezintă condiția declanșării. Dar durerea mai poate fi determinată și de alte circumstanțe ca : stări de excitație fizică sau expunere bruscă la aer rece, mese copioase, după cum poate apărea și în repaus sau chiar fără vreo cauză evidentă.

*Localizarea* durerii este o caracteristică cu mare grad de specificitate. Durerea poate fi prezentă în regiunea precordială sau retrosternală, cînd este mai intensă cuprinzînd întreaga regiune toracică anterioară. Alteori, sediul durerii este atipic, interesînd regiunea anterioară a gîtului, cu unul sau ambele maxilare, umărul stîng sau ambii umeri, unul sau ambele brațe, încheietura mîinilor. Mult mai rar, durerea se localizează la baza limbii sau în arcadele dentare.

Indiferent de localizare, durerea nu este strict circumscrisă nefiind sau neputînd fi indicată de bolnav cu un singur deget, ci este arătată regiunea dureroasă prin aplicarea pe aceasta a uneia sau a ambelor palme. Cînd bolnavul indică un sediu unic, strict localizat, folosindu-se de un singur deget, aproape că trebuie exclusă angina pectorală din diagnosticul clinic al cazului examinat.

Faptul că bolnavul indică sediul durerii cu un deget sau cu toată mîna nu are pentru unii autori (Theodorescu, 1968) nici o valoare pentru



Scanned with OKEN Scanner

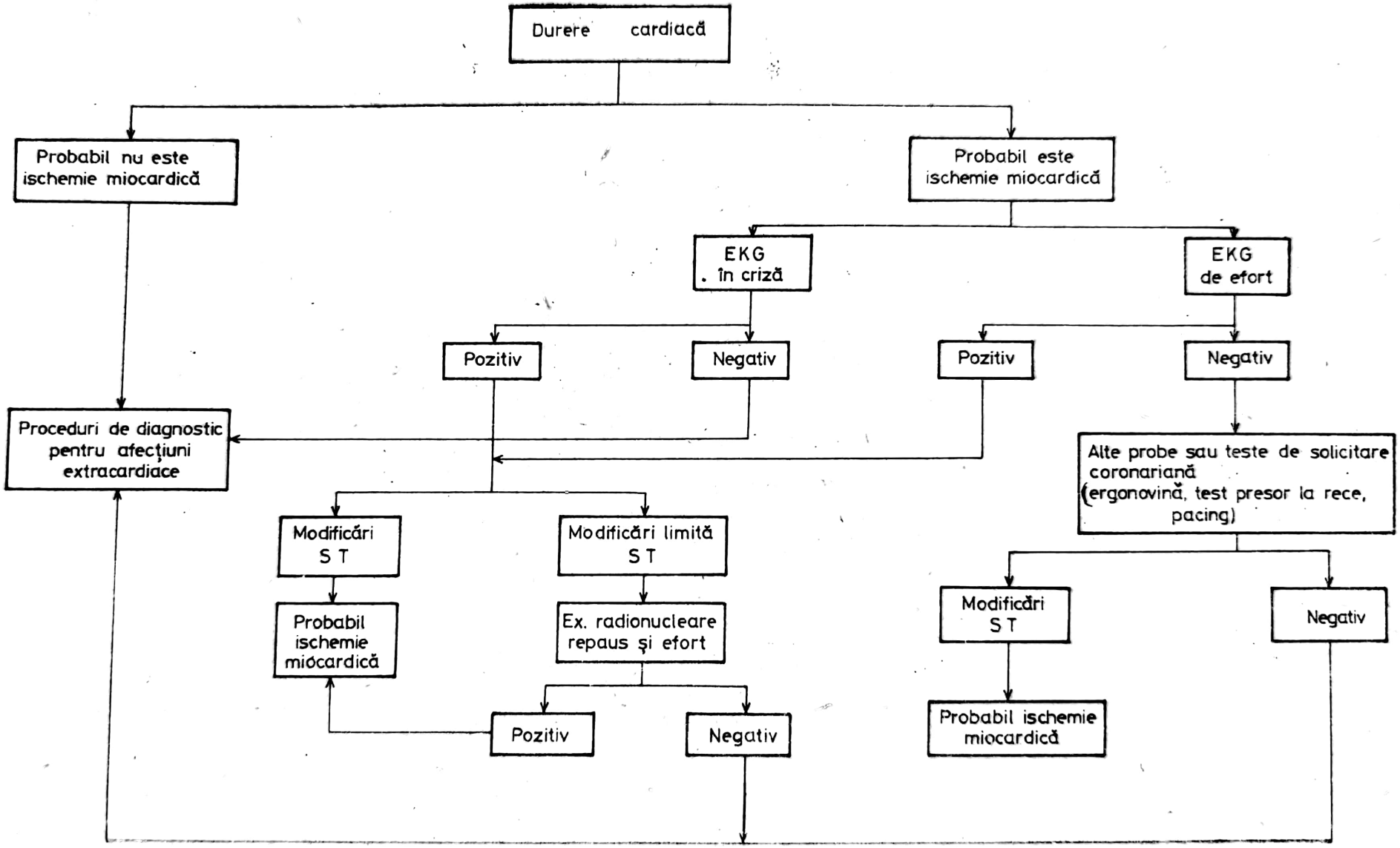



Fig. 5.2. — Etapele de evaluare a diagnosticului durerii cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

diagnosticul diferențial între angina pectorală și toracalgiile de altă natură. Chiar dacă sediul durerii variază mult de la un bolnav la altul, el este însă întotdeauna constant la același bolnav, de la o criză la alta.

Bolnavul mai poate acuza o senzație de constricție toracică cu iradieri. Iradierile sînt diferite, cu predilecție în umărul stîng și în membrul superior stîng, interesînd marginea internă a brațului stîng pînă la degetele 4 și 5. Mult mai rar, iradierea se face în umărul drept. Alteori, destul de frecvent, durerea iradiază în regiunea gîtului și maxilarului inferior, zona interscapulară sau în omoplatul stîng, iradieri toracice sub formă de bară transversală. Deși localizarea are o valoare diagnostică limitată, o anamneză corectă evidențiază elementele caracteristice ale localizării.

*Caracterul* durerii anginoase este de tip constrictiv sau ca o senzație de gheară, de sfredelire sau de strivire. Alteori, bolnavul descrie o senzație de arsură, opresiune, asfixie sau o senzație constrictivă, sugerînd un corset de fier; durerea se mai poate manifesta sub forma unei discrete presiuni. Modificarea localizării, iradierii sau a caracterului durerii, la un bolnav cu angină pectorală, pot sugera necroza sau fibroza unei zone miocardice.

*Durata* durerii anginoase este scurtă (de la cîteva secunde pînă la 2—5 minute), după care cedează complet, fără a mai lăsa vreun simptom. Durerea este însoțită de o stare de anxietate.

*Frecvența* crizelor anginoase diferă de la caz la caz, cu o incidență de cîteva ori pe zi, zilnic, săptămînal sau mai rar. Cu timpul, frecvența se poate modifica, dependent de prezența sau absența factorilor precipitanți ai acceselor.

În mod obișnuit, diferențierea anginei pectorale de alte tipuri de coronaropatii este relativ ușoară. Prezența durerii cu caracteristicile sale (localizări, intensitate, durată) realizează un tablou clinic tipic, ceea ce permite un diagnostic pozitiv ce exclude celelalte cauze. Diferențierea este cîteodată dificilă, în cadrul formelor clinice de angină pectorală, de celelalte cardiopatii ischemice și în cadrul fenomenelor dureroase de origine extracoronariană. Testele funcționale miocardice au o contribuție importantă în diferențierea formelor clinice în cadrul anginei pectorale, dar mai ales în cadrul cardiopatiilor ischemice.

O primă inspecție a bolnavului, în timpul crizei anginoase, ni-l arată pe acesta imobilizat pînă la retrocedarea paroxismului dureros. În intervalul dintre durerile anginoase, examenul fizic nu evidențiază semne caracteristice, utile pentru diagnosticul anginei pectorale, iar la examenul clinic al aparatului cardiovascular nu se constată, de regulă, modificări patologice. Uneori sînt prezente unele modificări cardiace traduse printr-un suflu sistolic la vîrf sau o tulburare de ritm mergînd de la extrasistole pînă la fibrilații atriale și flutter atrial. Alteori se constată leziuni valvulare, aortice sau mitrale, simptome de insuficiență ventriculară stîngă.

*Alte simptome ce însoțesc durerea anginoasă*, diferite de aceasta, pot apărea înainte, în timpul sau după criza anginoasă. Mai frecvent se întîlnesc semne generale (ameteli, slăbiciune generală, tremurături). Alteori sînt prezente, asociate sau independente, parestezii cu senzație de căldură sau răceală, mai ales în membrul superior stîng.

Grețurile și vărsăturile sînt prezente în crizele intense și mai frecvent în infarctul miocardic acut. Deși simptomele ce însoțesc durerea anginoasă au mare importanță pentru diagnostic, cunoașterea lor contribuie și la precizarea prognosticului.



Scanned with OKEN Scanner

5.1.3.2.2. *Condiţiile de apariţie a durerii anginoase* sînt următoarele :

— Efortul fizic. Durerea anginoasă este declanşată deseori în urma efortului depus de bolnav pentru a urca o pantă ori un anumit număr de trepte. Alteori, alergarea sau transportul unei greutăţi, parcurgerea a cîtorva sute de metri în mers obişnuit sau prestarea unor activităţi uzuale cotidiene pot declanşa dureri anginoase. Durerea cedează de regulă prompt la încetarea activităţii fizice, dar poate să reapară la reluarea acesteia. Timp de mai multă vreme, unii bolnavi coronarieni acuză constant dureri anginoase provocate de anumite tipuri de eforturi fizice, ceea ce face ca evitarea lor să prevină instalarea crizelor anginoase ; şi administrarea preventivă de nitroglicerină poate evita declanşarea durerii.

— Expunerea la frig/aer rece şi/sau vînt sau numai contactul cu atmosfera rece pot declanşa dureri anginoase. Incidenţa crizelor anginoase este mult mai mare, la unii bolnavi coronarieni, în anotimpurile reci.

— Suprasolicitările psihice, surmenajul intelectual, emoţiile determină crize anginoase. Emoţiile atît cele pozitive, cît şi cele negative determină o secreţie excesivă de catecolamine şi, prin aceasta, creşterea frecvenţei cardiace şi a presiunii sanguine, efectul fiind creşterea lucrului mecanic al inimii.

— Efortul digestiv, ocazionat de mese abundente, creşte debitul splanhnic ce influenţează în acelaşi sens debitul cardiac şi lucrul inimii, fapt ce explică declanşarea durerii anginoase. Alteori, consumul de cafea sau de alcool în exces sau distensia abdominală favorizează apariţia simptomatologiei anginoase.

— Hipertensiunea arterială şi tahicardiile de cauze variate (ingestia unor medicamente, emoţiile, eforturile, consumul de toxice — tutun, cafea) constituie factori favorizanţi ai apariţiei crizei anginoase prin perturbaţiile hemodinamice şi dezechilibrul dintre consumul şi aportul de oxigen miocardic pe care le antrenează.

— Stările de hipoglicemie din cursul curei de slăbire intempestive sau după administrare de insulină pot favoriza declanşarea crizelor de angină.

Mai pot fi responsabile de producerea crizelor anginoase diferite circumstanţe fiziologice generatoare de efort (masticaţie, deglutiţie, defecaţie sau micţiune dificile, actul sexual). La acestea din urmă, pe lîngă efortul fizic participă şi descărcările catecolaminice.

Trebuie remarcată constatarea practică privind asocierea mai multor condiţii declanşatoare, ca de pildă : efortul fizic, emoţiile, suprasolicitările psihice, consumul de cafea şi de tutun. De asemenea, trebuie menţionată şi apariţia durerii anginoase în repaus sau noaptea, fără intervenţia vreuneia din condiţiile enunţate. Orice schimbare în privinţa condiţiilor de apariţie sau retrocedare a crizelor anginoase, precum şi a intensităţii lor trebuie să ne atragă atenţia asupra posibilelor modificări survenite în starea funcţională miocardocoronariană.

*Condiţiile de retrocedare* a accesului anginos sînt îndeplinite, atunci cînd înlăturarea factorilor declanşatori se asociază cu aplicarea unor metode de tratament ca repausul fizic, medicaţia coronarodilatatoare şi, în general, cea menită a reduce discrepanţa dintre necesarul miocardic şi capacitatea de irigaţie coronariană. După retrocedarea durerilor anginoase şi a eventualelor simptome asociate, bolnavul reintră în modul de viaţă anterior. Bolnavul constată încetarea durerii anginoase la scurtă vreme



Scanned with OKEN Scanner

după ce se imobilizează, deci după întreruperea efortului fizic declanşator. De aceea, se impune ca bolnavul coronarian să ducă un mod de viaţă şi de muncă echilibrat, care alături de medicaţia antianginoasă se înscrie printre modalităţile ce vizează ameliorarea raportului dintre necesarul şi aportul miocardic de oxigen.

*Echivalenţe anginoase* sînt considerate acele manifestări care sînt o expresie a ischemiei miocardice cu substrat coronarian dar care nu se manifestă cu dureri, ci prin alte simptome; factorii declanşatori sînt aceiaşi (expunerea la frig, efortul sau emoţiile). Simptomatologia constă în tulburări de ritm cardiac, lipotimii sau sincopă, dispnee, fenomene dispeptice digestive. Aceste manifestări cedează odată cu încetarea acţiunii stimulului declanşator şi după administrarea de nitriţi (nitroglicerină).

### 5.1.3.3. Diagnosticul diferenţial al durerii anginoase

În mod obişnuit diferenţierea anginei pectorale de alte tipuri de coronaropatii este relativ uşoară.

Prezenţa durerii cu caracteristicile sale (localizare, intensitate, durată) realizează un tablou clinic tipic ceea ce permite un diagnostic pozitiv, motivat, ce îngăduie diferenţierea de celelalte forme de cardiopatii.

De asemenea, cînd diagnosticul anginei pectorale este evident, cum se întîmplă în formele clinice tipice, nu se mai pune problema de diagnostic diferenţial.

Diferenţierea poate fi cîteodată dificilă, atît în cadrul formelor clinice de angină pectorală, cît şi faţă de celelalte cardiopatii ischemice şi faţă de fenomenele dureroase de origine extracoronariană. Dificultatea sporeşte cînd coexistă dureri de angină pectorală cu dureri toracice de altă proveniență (vertebrale, costale, pleurale, digestive etc.), aşa-numita angină pectorală „intricată". Bolile extracardiace de vecinătate pot declanşa şi întreţine crize de angină pectorală. În aceste cazuri, crizele sînt mai frecvente, mai prelungite şi pot fi influenţate favorabil de nitroglicerină şi de tratarea adecvată a bolilor extracardiace cu care coexistă angina pectorală.

Condiţiile unui diagnostic diferenţial corect al anginei pectorale implică o anamneză corectă, cunoaşterea particularităţilor durerii, efectuarea unui examen clinic, electrocardiografic şi radiologic corespunzător şi corect interpretat. Testele funcţionale miocardocoronariene pot avea şi ele importanţă în diferenţierea diferitelor forme clinice ale anginei pectorale şi mai ales diagnosticul diferenţial faţă de celelalte cardiopatii ischemice.

— Într-o primă etapă a diagnosticului diferenţial, trebuie făcută departajarea anginei pectorale *comune* de celelalte forme clinice ale acestei boli.

Mult mai frecvent, însă, angina pectorală trebuie diferenţiată de alte circumstanţe clinice care se pot manifesta prin dureri toracice şi în care se includ: celelalte cardiopatii ischemice dureroase, afecţiunile cardiovasculare necoronariene însoţite de dureri toracice, precum şi bolile extracardiace generatoare de dureri precordiale.

— Celelalte forme clinice ale cardiopatiei ischemice dureroase sînt:

a) sindromul coronarian intermediar care se deosebeşte prin contextul clinic şi evoluţie (durata şi intensitatea durerii, însoţite de modificări ale electrocardiogramei evolutive);



Scanned with OKEN Scanner

b) infarctul miocardic, în care durerea anginoasă este remarcabilă ca intensitate şi durată şi este însoţită de hipotensiune cu modificări electrocardiografice de necroză şi semne biologice de răsunet ale necrozei.

Se înţelege că diagnosticul diferenţial nu este întotdeauna uşor de făcut, pentru că există crize anginoase extrem de intense, după cum s-au observat infarcte miocardice ce se manifestă ca o jenă precordială sau retrosternală. Dealtfel, lipsa durerilor şi, în general, a simptomelor propriu-zise de infarct, în cadrul unei ischemii acute miocardice, a fost raportată şi de studiul de la Framingham (1974) ca cifrîndu-se pînă la 20% din cazurile de infarcte acute de miocard.

— Afecţiunile cardiovasculare necoronariene, însoţite de dureri toracice sînt :

a) pericarditele acute : se deosebesc de angina pectorală prin caracterele durerii, şi anume în pericardită durerea este permanentă, necondiţionată de efort sau emoţii şi nu cedează la nitroglicerină ;

b) anevrismele aortice : durerea este aproape permanentă. Examenul radiologic este edificator, aducînd date preţioase pentru diagnostic. În anevrismul disecant al aortei, durerea toracică este foarte mare, însoţită de sincopă, paloare, transpiraţii, tahicardie, electrocardiograma este neconcludentă, examenul radiologic furnizează date utile, iar aortografia clarifică diagnosticul ;

c) stenoza aortică valvulară : examenul clinic aduce lămuriri preţioase pentru diagnostic ;

d) stenoza mitrală ;

e) trombembolia pulmonară poate antrena dureri asemănătoare anginei pectorale. Se vor lua în considerare condiţiile favorabile declanşării unei trombembolii pulmonare, prezenţa dispneii, a cianozei, a sputei hemoptoice, aspectul electrocardiografic de încărcare atrială şi ventriculară dreaptă şi cu denivelări ale segmentului ST-T.

— Dintre afecţiunile extracardiace care produc dureri toracice, pot simula angina de piept şi se întîlnesc frecvent în practica medicală sînt de menţionat, ca fiind cele mai reprezentative : nevroza cardiacă, unele afecţiuni ale peretelui toracic anterior, sindromul radicular, unele boli ale aparatului digestiv.

a) Frecvent, diagnosticul diferenţial se face cu tulburările cardiovasculare neurovegetative din *astenia neurocirculatoare* (nevroza cardiacă). În astfel de cazuri, acuzele sînt nesistematizate, polimorfe, durerile nu apar la efort, ci după efectuarea acestuia şi chiar dispar în timpul efortului. Durerea durează cîteva ore, este accentuată de tensiunea nervoasă şi de oboseală, se însoţeşte de palpitaţii, dispnee de tip hiperventricular ce completează tabloul clinic al nevrozei cardiace. În nevroza astenică, frecvent întîlnită la persoanele cu labilitate neurovegetativă şi astenie neurocirculatoare, simptomatologia dureroasă are un caracter capricios. Astfel, durerea este percepută fie ca o senzaţie de înţepătură punctiformă fie ca o jenă difuză, persistentă, obsedantă.

b) *Sindromul peretelui toracic* include manifestările dureroase ce survin în unele afecţiuni ale peretelui toracic anterior : costocondrite (sindromul Tietze), celulite, nevralgii intercostale, leziuni costale (osteite, periostite, fisuri).

Simptomatologia dureroasă se caracterizează prin localizare în regiunea precordială, parasternală stîngă, în spaţiile intercostale III—IV,

chiar și retrosternal, cu iradieri în umărul și membrul superior stîng, și se accentuează în inspirație. La palpare, se constată sensibilitate în regiunea toracică respectivă; durerea poate fi reprodusă prin apăsarea regiunii toracice anterioare. Durerea poate surveni la efort, în repaus, după o stare emotivă prin mobilizarea activă sau pasivă a brațelor sau a coloanei cervicale și toracale, precum și în anumite poziții, în activitate sau în timpul somnului. Bolnavul poate fi trezit de dureri care îl obligă la mișcări sau plimbări prin cameră pentru calmarea lor. Durerea poate ceda și prin administrare de nitroglicerină sau betablocante. Deficiențele de interpretare ale bolii sporesc în cazurile cînd sindromul peretelui anterior toracic apare în asociere cu unele forme de cardiopatie ischemică dureroasă. În asemenea cazuri, bolnavii pot avea crize de dureri anginoase și independent de durerea toracică și invers. Cînd durerea apare la inspirație sau la mișcările membrelor superioare, angina pectorală nu poate fi implicată. Aportul uneori limitat al electrocardiogramei sau al testului de efort fizic impune ca diferențierea între angina pectorală și afecțiunile dureroase locale ale peretelui toracic să comporte o examinare clinică atentă și o bună colaborare din partea bolnavului. Am insistat asupra posibilei confuzii și/sau asocieri a anginei pectorale cu sindromul peretelui toracic pentru dificultățile practice cu care ne confruntăm, nefiind permisă subestimarea nici supraestimarea sediului, caracterului, duratei și iradierii durerii toracice. Un criteriu utilizat pentru diferențierea durerii anginoase de multe din afecțiunile peretelui toracic este raportul dintre durere și efort. Din motive de sistematizare, am inclus în sindromul peretelui toracic, în afară de afecțiunile enumerate la început, și sindromul condrocostal precordial (durere de intensitate redusă, exacerbată de mișcările toracelui, meteorosensibilă), precum și sindromul pectoralilor (al micului și respectiv marelui pectoral).

c) *Sindromul de iritație cervicodorsală.* Boli ale coloanei vertebrale cervicodorsale, coasta cervicală supranumerară, sindromul scalenului anterior, hernia discală cervicală, traumatisme ale regiunii pot provoca iritații ale plexului brahial, cu dureri localizate aproximativ în aceeași regiune ca și în angina pectorală. Astfel, în discopatia cervicală, durerea survine la mișcările coloanei cervicale, cu ocazia expunerilor la umezeală sau frig, iradiază circular, are caracter meteorosensibil, nu se însoțește de anxietate, de tahicardie, nu cedează la repaus, poate ceda la antiinflamatoare, la infiltrații locale cu xilină sau novocainā sau la proceduri balneofizioterapeutice. În hernia discală cervicală, spondilită, în stările posttraumatice ale mușchilor și ligamentelor coloanei vertebrale, durerea interesează de regulă partea superioară a regiunii precordiale și membrul superior stîng. Durerile precordiale însoțesc și unele afecțiuni ale măduvei spinării și ale rădăcinilor nervilor rahidieni. În aceste cazuri, caracterul durerii este „în bandă" și ea interesează peretele toracic anterior și respectiv posterior, la nivelul teritoriului nervos afectat, fără a fi în legătură cu efortul fizic, dar este declanșată de mișcările coloanei vertebrale sau în condițiile creșterii presiunii intrarahidiene, în tuse, strănut etc.

d) *Boli ale aparatului digestiv.* În grupa cauzelor extracardiace care pot determina dureri sînt și cele cu punct de plecare digestiv din care mai frecvent sînt incriminate boli esofagogastroduodenale, ale căilor biliare, hernia hiatală, sindromul Saint, sindromul gastrocardiac Röemheld, tulburări funcționale gastrointestinale.

Dintre afecțiunile esofagului ce se însoțesc de simptome sternocardiace se înscriu : spasmul esofagian (cardiospasm), esofagitele de reflux,



Scanned with OKEN Scanner

diverticulul esofagian, cancerul esofagian, tumorile, hernia diafragmatică, paraesofagiană sau hiatală. Durerea de origine esofagiană apare de regulă la deglutiție, durează mai mult, are orar nocturn, este localizată retrosternal sau în regiunea apendicelui xifoid, are uneori caracter de arsură, se însoțește de eructații și regurgitații, iradiază în umeri sau git, poate fi declanșată de emoții, prînzuri reci, alimente solide, acide sau în legătură cu eforturile care cresc presiunea abdominală și cedează la antispastice, sedative și la nitrați. În diferențierea durerii de origine esofagiană de cea de origine cardiacă, s-a dovedit extrem de valoros testul perfuziei acide esofagiene, combinat sau nu cu înregistrarea manometrică (Stain și colab., 1980).

Bolile gastrointestinale, ulcerele duodenal, gastric și peptic, ca și hernia hiatală, se pot manifesta cu dureri localizate în unghiul sternal sau în partea de jos a sternului, ori în epigastru, cu iradieri în umeri sau brațe. Anamneza relevă prezența durerii în legătură cu alimentația. Examenul radiologic, al aciditățiı clorhidrice, tratamentul medicamentos și regimul alimentar vin să completeze dependența durerilor de boala ulceroasă.

Hernia hiatală poate provoca dureri toracice cu localizare retrosternală, cu caracter constrictiv și cu iradieri în regiunea gîtului și mandibulei, putîndu-se confunda astfel cu durerile din angorul pectoral. Durerile în hernia hiatală se declanșează în ortostatism și cedează în poziție șezîndă.

Litiaza biliară este capabilă, în cursul colicii biliare, să producă dureri cu iradieri precordiale, cu modificări electrocardiografice de ischemie (unda T negativă) tranzitorii. Și distensia unghiului hepatic al colonului (aerocolie) determină dureri de origine gastrointestinală funcțională.

Sindromul gastrocardiac Röemheld poate facilita apariția durerii cu iradieri precordiale prin distensia gastrică sau colonică. Examenul clinic (timpanism accentuat) și examenul radiologic facilitează elucidarea componentei abdominale a durerii toracice.

e) Se mai întîlnesc dureri generate de cauze extracardiace și în *alte îmbolnăviri*, printre care citățm : flutterul diafragmatic și spasmele unor fascicule musculare diafragmatice, enteromialgia, pleurezia stîngă sau mediastinală, boala Raynaud, ruptura esofagului, sindromul scalenului anterior, eventualități ce pot fi totuși incriminate mai rar. Pentru diferențiere se recurge la investigațiile paraclinice ale căror rezultate se vor interpreta în contextul manifestărilor clinice.

În formele atipice de angină pectorală, diferențierea, se înțelege, este mult mai dificilă. White (1972) a sintetizat diferitele eventualități, a căror prezență se apreciază că pledează împotriva diagnosticului de angină pectorală. Astfel, semnalarea, la un bolnav, a unuia sau a mai multora din următorii zece indici în cadrul manifestărilor clinice exclude diagnosticul de angină pectorală :

— durerea acută, ca o înțepătură de ac sau de cuțit ;

— durerea de foarte scurtă durată (cîteva secunde) ;

— junghiuri-împunsături ;

— durerea prelungită timp de 1/2 oră sau mai mult. Excepții : tromboza coronariană, starea de tensiune persistentă cauzată de un efort violent, o excitație psihică sau o criză (de tahicardie) paroxistică ;

— declanșarea durerii în momentul mesei sau în repaus, în poziție culcată sau șezîndă (și fără efort fizic) ;

— alinarea durerii toracice prin efort ;



Scanned with OKEN Scanner

— declanșarea durerii prin mișcările ușoare sau moderate ale brațului (de exemplu, prin ridicatul lor), în timp ce mersul rapid nu provoacă nici o jenă ;

— durerea toracică declanșată sau accentuată de respirația profundă ;

— sensibilitatea regiunii unde își are sediu durerea ;

— numeroase alte simptome de însoțire a durerii ca : palpitații, dispnee cu oftat, ameteli, senzații de epuizare, de istovire.

La aceste eventualități, cu care practicianul este confruntat, Negoiță și colab. (1982) mai adaugă :

— apariția durerii după terminarea efortului fizic, chiar dacă descrierea durerii este tipică ;

— localizarea precordială precisă la vîrful inimii, arătată de bolnav cu degetul, nu cu întreaga mînă (lucru obținut de medic printr-un truc în cursul interogatoriului) ;

— durerea declanșată la apăsare pe torace în zona respectivă ;

— apariția durerii în a doua jumătate a zilei, spre seară ;

— dispariția durerii mult după administrarea nitroglicerinei (peste 10 min).

Apreciem că orice unitate cu profil de cardiologie poate completa, prin experiența proprie, lista de indici ce pledează pentru sau, mai ales, împotriva diagnosticului de angină pectorală. Dealtfel, o durere toracică care nu sugerează prin nimic angina pectorală expune practicianul la ignorarea durerii adevărate, generate de ischemia cardiacă prin coronaroscleroză.

Această eventualitate este estimată de Fridberg ca fiind întîlnită sub 10%.

Deoarece elementul determinant în diagnostic este durerea, cu trăsăturile sale clinice, evidențiate prin anamneză, s-au alcătuit unele chestionare, după completarea și analizarea cărora s-au obținut informații utile diagnosticului formei clinice. Astfel, pentru o evaluare cît mai fidelă a formei clinice, și în scopul efectuării unor anchete epidemiologice populaționale, s-au întocmit diferite chestionare ca cel propus de Rose și Blackburn (1968) și acceptat dealtfel și de OMS. În 1972, un alt formular a fost propus de Grüntzig, menirea ambelor fiind de a putea sistematiza caracterul evolutiv după forma clinică a bolii. Pentru a estima valoarea predictivă a durerilor de tip anginos, sub forma fie a unei angine apărute de dată recentă, fie a agravării unei angine preexistente, s-a inițiat, începînd din 1974, un studiu prospectiv de către grupul de experți în bolile cardiovasculare al OMS-ului. Respectivul studiu este în legătură cu simptomele premonitorii și faza prodromală în infarctul miocardic și moartea subită. La acest studiu participă și stația Pilot OMS din centrul de boli cardiovasculare Fundeni. Elementele esențiale ale acestor studii constau în urmărirea timp de 5 ani a unor grupuri de pacienți cu angină pectorală recentă sau infarct miocardic și a persoanelor cu factori marcați de risc. Se urmărește simptomatologia clinică, în special durerile de tip anginos (chestionar săptămînal) și activitatea ectopică ventriculară spontană (monitorizare lunară timp de 10 min) sau provocată prin proba de efort pe cicloergometru la 3 luni.

În cazuistica noastră, am observat că durerea de tip anginos, respectiv angina recentă, sau agravarea unei angine pectorale preexistente au valoare predictivă pentru primul infarct miocardic, iar apariția unei acti-



Scanned with OKEN Scanner

vităţi ectopice ventriculare are o valoare premonitorie în recidiva de infarct miocardic.

Din rezultatele preliminare, se desprinde concluzia că angina instabilă, necontrolată medicamentos, precum şi tulburările de ritm ventricular marcate au o valoare predictivă deosebită la bolnavi cu cardiopatie ischemică precum şi la cei cu factori de risc importanţi.

Durerea de tip anginos, ce poate domina tabloul clinic al cardiopatiei ischemice, recunoaşte o serie de elemente caracteristice referitoare la localizare, iradiere, durată, condiţii de apariţie şi retrocedare, intensitate şi caracter afectiv, în baza cărora ea poate fi diferenţiată de alte tipuri de durere toracică şi extratoracică. De mare utilitate este buna cunoaştere a trăsăturilor caracteristice ale durerii anginoase şi pentru a diferenţia formele clinice ale cardiopatiei dureroase. Dificultăţile de diagnostic diferenţial se vor ivi în cazurile cînd sindromul dureros este atipic, pretînd la confuzii cu alte sindroame dureroase toracice sau extratoracice.

## 5.2. POSIBILITĂŢI TERAPEUTICE VIZÎND CORECTAREA DEZECHILIBRULUI ÎNTRE APORTUL ŞI NECESARUL DE OXIGEN ÎN MIOCARDUL ISCHEMIC

### 5.2.1. CONSIDERAŢII FIZIOPATOLOGICE CU IMPLICAŢII TERAPEUTICE

Funcţia normală a miocardului depinde, în esenţă, de integritatea structurilor sale şi de echilibrul dintre aportul şi necesarul de oxigen pentru consum.

Aportul de oxigen miocardic este condiţionat de doi factori principali : diferenţa arteriovenoasă în $O_2$ a sîngelui coronar şi fluxul sanguin coronar, acesta din urmă fiind cel mai sensibil la acţiunea unor influenţe limitative (leziuni stenozante aterosclerotice, spasm coronarian, scăderea presiunii de perfuzie la capătul proximal al arborelui coronar, micşorarea duratei diastolei, gradul extinderii dezvoltării circulaţiei colaterale, viscozitatea sîngelui) (fig. 5.3).

În condiţii fiziologice, extracţia miocardică a oxigenului este aproape maximală ; rezistenţa vaselor de conductanţă (epicardice) fiind neglijabilă, adaptarea fluxului coronar la diferite situaţii solicitante este asigurată prin aşa-numita rezervă de coronarodilataţie, ca urmare a modificării tonusului arteriolelor intramurale (rezistenţă autoreglabilă).

La rîndul său, consumul de oxigen al miocardului este variabil şi dependent de diverşi factori, dintre care determinanţi sînt consideraţi : stresul parietal ventricular sistolic, contractilitatea şi frecvenţa cardiacă, un rol semnificativ avînd şi agenţii care-i afectează pe aceştia. Este bine stabilit că principalul consumator de oxigen al miocardului îl constituie procesul de generare a tensiunii elementelor contractile. În plus, miocardul foloseşte oxigen pentru metabolismul său bazal şi în generarea energiei de activare necesare depolarizării şi fluxului ionic transmembranar.

Angina pectorală, al cărei tablou clinic a fost magistral descris încă din 1772 de medicul William Heberden, reprezintă o manifestare a dez-



Scanned with OKEN Scanner

echilibrului tranzitor între nevoile actuale de oxigen ale miocardului și posibilitățile circulației coronariene de a i le satisface, dezechilibru determinat fie prin scăderea aportului de $O_2$, fie prin creșterea consumului său în miocard sau prin implicarea, într-un anumit grad, a ambilor factori.

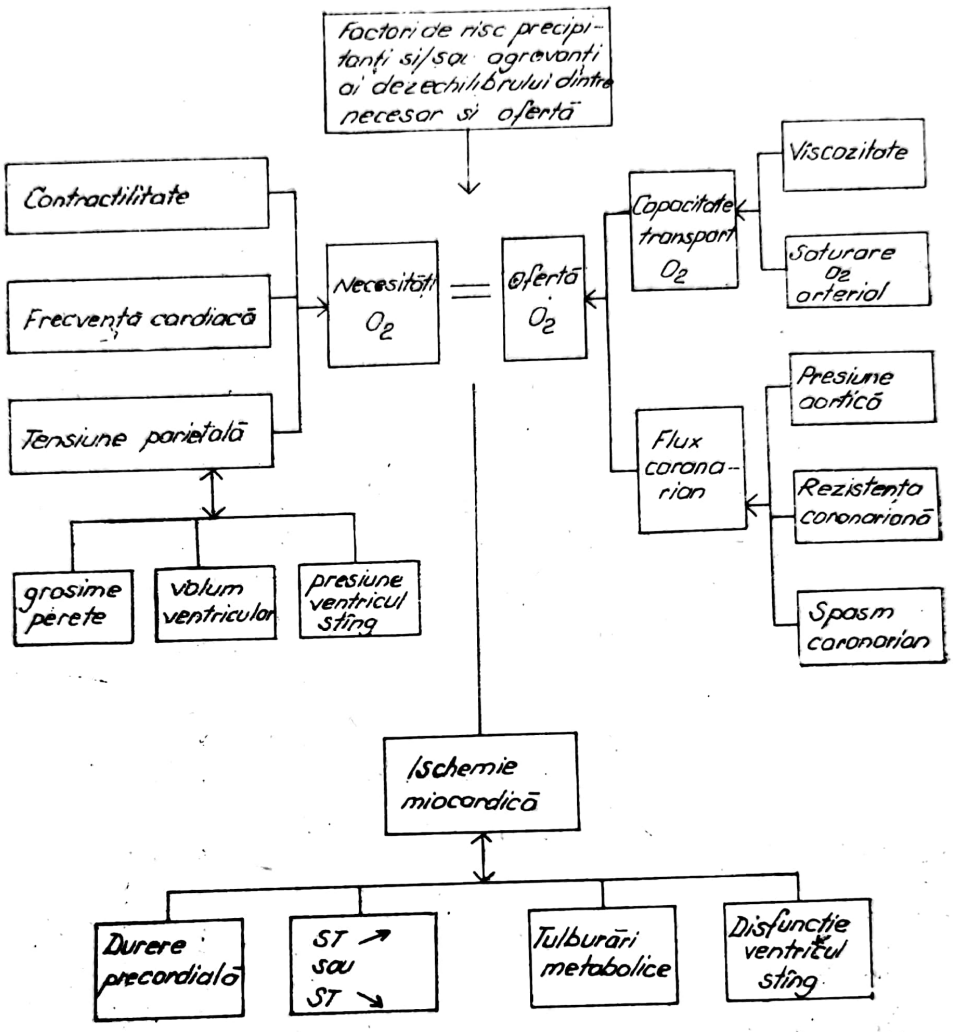



Fig. 5.3. — Schemă integratoare privind perturbarea echilibrului dintre aportul și necesarul de oxigen miocardic, în relație cu ischemia miocardică și durerea anginoasă.

Evoluția clinică a anginei pectorale este influențată predominant de localizarea leziunii ateroscleroticе (cantitatea de miocard afectat) și de severitatea îngustării lumenului arterial coronar (fluxul sanguin diminuează cu $r^4$, conform legii lui Bernoulli).

Deși, în peste 90 % din cazuri, apare pe fondul progresiunii aterosclerozei coronariene, angina pectorală poate fi constatată și la bolnavi cu coronaropatie neaterosclerotică, hipertensiune arterială, stenoză aortică etc.

Dintre indivizii asimptomatici în vîrstă de 30—60 ani, anual 4 ‰ fac angină pectorală, iar dintre supraviețuitorii după primul infarct miocardic aproximativ 30 % rămîn cu angină postinfarct (Kostis și colab., 1984). După Braunwald (1983), rata medie a letalității bolnavilor de angină pectorală aflați în faza simptomatică este de aproximativ 4 % anual, această valoare fiind influențată de diferiți factori (de exemplu, la



Scanned with OKEN Scanner

pacienții cu ECG și TA normale, această rată este de aproximativ 2% și de aproximativ 8% la cei cu alterări ischemice vizibile pe ECG).

Datorită etiologiei plurifactoriale a anginei pectorale, medicul are obligația să clarifice semnificația durerii, să stabilească forma clinică, inclusiv severitatea acesteia, și să aplice, în consecință, un tratament diferențiat. De asemenea, trebuie să i se explice pacientului că durerea anginoasă este un simptom al unei boli care, netratată, poate evolua spre infarct miocardic sau exitus.

În încercarea de a diminua progresiunea leziunilor aterosclerotice și de a ameliora coronaropatia, instituirea tratamentului medical sau chirurgical (cînd situația bolnavului impune) se face în paralel cu luarea unor măsuri energice de influențare și combatere a factorilor de risc (abandonarea fumatului, tratarea hipertensiunii arteriale, echilibrarea diabetului, corijarea dislipidemiei, crearea unei ambianțe nestresante, cu efecte pozitive asupra tonusului psihic, combaterea sedentarismului și reconsiderarea activității fizice) și de tratare a bolilor asociate (anemia, tireotoxicoza etc.).

În ceea ce privește medicația specifică antianginoasă, aplicarea corectă a acesteia trebuie să determine ameliorarea semnificativă a deficitului actual de oxigen al miocardului, deziderat terapeutic realizabil prin creșterea aportului de oxigen (coronarodilatație) și/sau reducerea consumului miocardic de oxigen (scăderea presarcinii, deprimarea inotropismului, scăderea impedanței la ejecția ventriculului stîng, economisirea oxigenului metabolic prin utilizarea preferențială ca substrat energogenetic a glucozei în locul acizilor grași).

| | NITRAȚI | | BETA-BLOCANȚI | ANTAGONIȘTI AI CALCIULUI |
|---|---|---|---|---|
| | I.M.A necomplicat | I.M.A complicat | | |
| Frecvența cardiacă | ↕ NS | ↕ NS | ↓ S | ↕ NS |
| Contractilitate -dP/dt max. ; $V_{CF}$ ; FE | ? | ? | ↓ S | ↕ NS |
| Presarcină -presiune telediastolică în VS -presiune telediastolică arteră pulmonară | ↓ S | ↓ S | ↑ S | ↕ NS |
| Postsarcină -presiunea medie în aortă -rezistența vasculară sistemică | ↓ NS | ↓ S | ↓ NS | ↓ S |
| Fluxul sanguin miocardic | ↓ NS | ? | ↓ S | ↑ S |
| Consumul de $O_2$ al miocardului | ↓ S | ↓ S | ↓ S | ↓ S |
| Indexul cardiac | ↓ NS | ↑ S | ? | ? |
| Indexul travaliului sistolic al VS | ↓ S | ↑ S | ? | ? |

Fig. 5.4. — **Efectele nitraților, betablocantelor și antagoniștilor de calciu asupra parametrilor cardiohemodinamici.**

**Eficacitatea tratamentului se reflectă prin :**

**— scăderea frecvenței crizelor anginoase spontane și a consumului de nitroglicerină ;**



Scanned with OKEN Scanner

— creșterea toleranței la efort fizic, adică a duratei și intensității efortului prestat pînă la apariția durerii anginoase;

— diminuarea denivelării sau nemodificarea segmentului ST pe electrocardiogramă în momentul instalării simptomatologiei anginoase sau la un efort standard submaximal.

Răspunsul bolnavilor cu cardiopatie ischemică la tratament depinde în mare măsură de precocitatea punerii diagnosticului, de relativa stabilitate sau instabilitate a procesului aterosclerotic la nivelul coronarelor și de strategia introducerii celor mai utile medicamente în terapia zilnică.

Principalele grupe de medicamente folosite în tratamentul cardiopatiei ischemice sînt: nitrații, betablocantele și antagoniștii calciului. Efectele asupra circulației coronariene și parametrilor cardiohemodinamici de care depinde performanța cardiacă sînt redate în figura 5.4. S-au reținut într-o grupă suplimentară cîteva substanțe (carbocromena, dipiridamolul, prenilamina și molsidomina), larg utilizate în practica clinică pentru efectele lor protectoare miocardocoronariene.

### 5.2.2. TRATAMENTUL CU NITRAȚI

De-a lungul anilor, compușii nitrați s-au dovedit foarte utili, atît în combaterea crizei dureroase anginoase, cît și în protecția funcționalității miocardului față de efectele ischemiei acute sau cronice. Cu interes istoric, menționăm că primele încercări terapeutice de a întrerupe criza anginoasă s-au făcut cu nitriți și datează din anul 1867, de cînd Brunton (cit. de Kostis și colab., 1984) a folosit cu succes nitritul de amil. Dacă este administrat pe cale inhalatoare, efectele antianginoase se instalează după 30—40 sec și durează cîteva minute. Totuși, din cauza efectelor secundare toxice (vomă, methemoglobinemie, creșterea tensiunii oculare etc.) s-a renunțat, cu timpul, la utilizarea sa, ca dealtfel și la folosirea altor derivați nitriți sintetizați ulterior (octilnitritul, nitritul de sodiu).

Din aceste motive, în cele ce urmează sînt prezentate unele date fiziopatologice și farmacodinamice ce se referă numai la derivații nitrați mai des folosiți în practica clinică.

#### *Mecanismul acțiunii antianginoase a nitraților*

Plecînd de la simptomatologia clinică a anginei pectorale care apare și se dezvoltă ca urmare a incapacității sistemului arterial coronar de a satisface nevoile de oxigen ale miocardului, nitrații ameliorează suferința ischemică miocardică, scăzînd consumul de oxigen al acestuia, în principal prin efectele hemodinamice induse la nivelul circulației sistemice (Kodama și colab., 1984): venodilatație cu scăderea consecutivă a presiunii enddiastolice ventriculare (presarcina) și reducerea tensiunii intramiocardice (stresul parietal ventricular), concomitent cu diminuarea presiunii arteriale medii și scăderea impedanței la ejecția ventriculului stîng (postsarcina). În plus, s-a observat și o îmbunătățire a circulației coronare colaterale, cu redistribuția sîngelui spre zonele profunde, subendocardice, hipoperfuzate (McAnulty și colab., 1975). Prin scăderea presiunii enddiastolice ventriculare, nitrații diminuează compresiunea exercitată dinspre cavitatea ventriculară asupra vaselor subendocardice, contribuind, și în acest mod, la creșterea presiunii de perfuzie în această zonă.



Scanned with OKEN Scanner

La unii bolnavi cu leziuni stenozante severe, cu crize anginoase în repaus sau la eforturi mici, la care există deja în miocardul irigat de coronara stenozată o vasodilataţie arteriolară compensatoare aproape maximală, rezerva de coronarodilataţie fiind foarte limitată, administrarea nitraţilor poate determina, uneori, „sindromul de furt coronarian" cu agravarea anginei, redistribuţia sîngelui în astfel de cazuri făcîndu-se spre zonele normal perfuzate ale miocardului. Studii relativ recente (Feldman şi Conti, 1981 ; McGregor, 1982) infirmă însă această posibilitate.

Eficienţa tratamentului antianginos cu nitraţi poate fi apreciată obiectiv prin creşterea duratei şi intensităţii efortului fizic prestat pînă în momentul declanşării durerii anginoase şi/sau a apariţiei subdenivelării segmentului ST (> 1 mm) pe două sau mai multe derivaţii ECG. În laboratoarele utilate corespunzător, se preferă metoda electrostimulării atriale, capabile să inducă durerea angioasă (ca şi modificările segmentului ST), fără a supune bolnavul unui efort fizic.

*Nitroglicerina* (*gliceril-trinitrat*, NTG)

Este o substanţă volatilă, motiv pentru care trebuie luate măsuri stricte de păstrare. În acest sens, menţionăm că tabletele de NTG păstrate în flacon de sticlă închis ermetic cu capac de chihlimbar îşi menţin calităţile farmacologice cel mult 5 luni. Deschiderea frecventă a flaconului sau păstrarea acestuia la temperatură ambiantă crescută favorizează volatilizarea NTG. Păstrate în cutiuţă de carton tabletele se deteriorează în circa 7 zile. Din aceste motive, considerăm obligatorie încunoştiinţarea bolnavilor nu numai asupra folosirii şi păstrării, ci şi asupra necesităţii reîmprospătării periodice a tabletelor de NTG, chiar dacă acestea nu au fost utilizate.

*Biodisponibilitate.* Tabletele de nitroglicerină pentru administrare sublinguală îşi dezvoltă efectul maxim în circa 2 minute, acesta menţinîndu-se 10—15 minute. Preparatele retard, înglobate în matrice inertă, administrate oral, au o latenţă mai lungă (30—45 min), efectul maxim păstrîndu-se circa 2 ore. Nitroglicerina unguent (2 % sau 4 %) îşi manifestă efectele antianginoase după circa 30 minute, menţinîndu-şi acţiunea timp de 3—4 ore. Preparatele cu resorbţie lentă, transdermică (Nitroderm TTS®, Deponit®), asigură concentraţii sanguine constante de nitroglicerină timp de 24 de ore.

Nitroglicerina *tablete* (de 0,3 mg sau 0,5 mg) pentru administrare *sublinguală* reprezintă medicaţia de elecţie pentru întreruperea crizelor dureroase anginoase. Dacă, după 15 minute, durerea nu cedează, bolnavul mai poate folosi încă una sau maximum 2 tablete, cu condiţia să rămînă în clinostatism pentru a preveni efectul eventualei accentuări a hipotensiunii sistemice asupra perfuziei coronariene, ce poate precipita, în unele cazuri, instalarea infarctului miocardic. De asemenea, se recomandă folosirea NTG sublingual, ca medicaţie antianginoasă, cu 2—3 minute înaintea unor activităţi sau situaţii care ar putea declanşa durerea anginoasă (emoţii, eforturi fizice etc.).

Studii clinice (Chiong şi colab., 1972 ; Caracta şi colab., 1974) atestă eficacitatea NTG în administrare sublinguală (1 tb de 0,3 mg) la bolnavii cu angină de efort sau indusă prin electrostimulare atrială, oglindită prin creşterea semnificativă a toleranţei la efort şi a pragului apariţiei durerii anginoase. La bolnavi cu angină post-infarct şi insuficienţă ventriculară



Scanned with OKEN Scanner

stîngă, cercetările lui Gold și colab. (1972) au arătat că 1 tb (0,3 mg) de nitroglicerină a redus semnificativ presiunea capilară pulmonară și rezistența vasculară sistemică, îmbunătățind indicii de performanță ai ventriculului stîng (debitul cardiac, indexul travaliului sistolic al ventriculului stîng).

Nitroglicerina *unguent* (2% sau 4%) are acțiune prelungită, efectul antianginos instalîndu-se ca urmare a scăderii consumului de oxigen miocardic, consecință a scăderii presarcinii și reducerii volumului ventriculului stîng, asociate diminuării progresive a post-sarcinii. Unele studii clinice relevă efectele benefice ale unguentului cu nitroglicerină la bolnavi cu insuficiență cardiacă congestivă, secundară infarctului miocardic acut (IMA) (Aronow, 1979; Hiroe și colab., 1981; Fica și colab., 1981).

Administrarea NTG sub această formă prezintă totuși dezavantajul de a fi necesar controlul concentrației NTG plasmatice pentru evitarea supradozării.

În ultimii ani, acest inconvenient a putut fi înlăturat prin intrarea în circuitul terapeutic a unor preparate farmaceutice cu resorbție lentă, transdermică, a nitroglicerinei (Nitroderm TTS®, Deponit®) care asigură timp de 24 ore o concentrație sanguină constantă (0,20—0,25 ng/ml) a substanței active. Preparatele de acest gen au suprafața discurilor de 5, 10, 15 și respectiv 20 $cm^2$, conținînd 26, 51, 77 și respectiv 104 mg NTG.

Folosirea acestor sisteme de transport transdermic a NTG conferă securitate bolnavului, deoarece ameliorează crizele de angină pectorală și diminuează posibilitatea apariției spasmului coronarian. Într-un studiu efectuat pe bolnavi cu infarct miocardic acut, cu și fără disfuncție de pompă, Gherasim și colab. (1984) au constatat, la lotul tratat cu Nitroderm TTS, o ameliorare mai rapidă a clasei funcționale hemodinamice, numărul de derivații ECG cu leziune electrică inițială, care au dezvoltat necroză, fiind semnificativ mai mic decît la lotul martor, concomitent cu scurtarea evidentă a duratei durerii și reducerea cantității de analgetic opiaceu folosite. Nitrații sînt contraindicați la bolnavii cu infarct miocardic acut prezentînd hipotensiune arterială și presiune venoasă centrală scăzută (Grec și Perret, 1985).

Nitroglicerina administrată *intracoronar* (0,075 mg în 1 ml soluție de glucoză 5 %), la 25 bolnavi cu criză anginoasă indusă prin pacing atrial, nu a diminuat intensitatea durerii în primul minut după injectarea substanței, cu toate că fluxul sanguin din sinusul coronar a crescut semnificativ (Ganz și Marcus, 1972). Observațiile autorilor sugerează că acțiunea nitroglicerinei asupra fluxului sanguin coronar nu ar avea un rol major în explicarea efectului său antianginos. Totuși, cercetări de farmacologie experimentală (Shoichi, 1979), efectuate pe preparat de mușchi neted arterial coronar, au arătat că NTG administrată în baia de organ a produs, începînd de la concentrația de $10^{-8}$g/ml, relaxarea progresivă a mușchiului arterial coronar contractat cu soluție izotonică de KCl. Se pare că nitroglicerina stimulează ATP-aza $Mg^{2+}$-dependentă, activată de $Ca^{2+}$, din fracțiunea microzomală a celulei musculare netede, care este implicată în reducerea tensiunii contractile din mușchi (Sugimoto și colab., 1984).

Nitroglicerina administrată *intravenos* este capabilă să întrerupă criza dureroasă anginoasă indusă de efortul fizic. Amendarea durerii și ameliorarea depresiunii segmentului ST au fost precedate întotdeauna de



Scanned with OKEN Scanner

reducerea marcată a presiunii capilare pulmonare (Ohmori și colab., 1984).

Într-un studiu clinic privind efectele hemodinamice ale unor substanțe vasodilatatoare în faza acută (primele 48 de ore) a infarctului miocardic, Hiroe și colab. (1981) au constatat că nitroglicerina administrată intravenos (2,5—5 mg/oră), la bolnavii cu IMA fără disfuncție de pompă, a produs o scădere a indexului cardiac, indexului travaliului sistolic al ventriculului stîng și presiunii capilare pulmonare. Acest răspuns a fost determinat de scăderea întoarcerii venoase. Pe de altă parte, la bolnavii cu IMA complicat cu insuficiență ventriculară stîngă (presiunea capilară pulmonară $>18$ mm Hg), nitroglicerina a produs creșterea semnificativă a indexului cardiac și indexului travaliului sistolic al ventriculului stîng, concomitent cu scăderea marcată a presiunii capilare pulmonare, presiunii de umplere a ventriculului stîng și rezistenței vasculare sistemice. Autorii consideră că principalul mecanism ce explică creșterea indexului cardiac este scăderea impedanței la ejecția ventriculului stîng. La ambele grupuri de bolnavi dublul produs a scăzut semnificativ.

Numeroase alte studii confirmă ameliorarea funcției de pompă prin folosirea nitroglicerinei intravenos în faza acută a infarctului miocardic (Flaherty și colab., 1983; Jugdutt și colab., 1983; Ramanathan și colab., 1981).

Prin urmare, nitroglicerina administrată intravenos constituie un mijloc terapeutic eficace în infarctul miocardic acut (în special cînd este complicat cu disfuncție de pompă), deoarece reduce congestia pulmonară prin scăderea presiunii de umplere a ventriculului stîng, crește debitul sistolic (cardiac) prin diminuarea impedanței la ejecția ventriculului stîng, realizînd astfel o reducere a nevoilor de oxigen pentru consum ale miocardului.

*Izosorbiddinitratul* (ISDN)

Este o substanță nevolatilă, preparatele tabletate demonstrînd o stabilitate de lungă durată (peste 2 ani), chiar atunci cînd flacoanele au fost păstrate în condiții ambientale de temperatură crescută.

***Biodisponibilitate.*** Administrat sublingual (tablete a 2,5 mg sau 5 mg), ISDN are un efect antianginos ce apare după 5—10 minute și durează 1—2 ore. Pentru preparatele farmaceutice orale (tablete a 5 mg, 10 mg, 20 mg și 40 mg retard), efectul devine sesizabil după 30 minute și durează de la 1 oră pînă la 6—12 ore (pentru ISDN retard).

Studii cu ISDN marcat ($^{14}C$) au arătat că nivelul radioactivității în sînge este determinat, în principal, de prezența celor doi metaboliți, izosorbid-2-mononitratul și izosorbid-5-mononitratul, ambii avînd efecte vasodilatatoare, ce persistă în sînge chiar după metabolizarea completă a ISDN. În acest sens, menționăm că un studiu recent (Tsunekawa și colab., 1984) privind efectele hemodinamice ale izosorbid-5-mononitratului (ISMN), administrat oral în doză de 20 mg, demonstrează efectele sale favorabile la bolnavii cu angină stabilă la efort.

ISDN administrat *sublingual*, prin efectele hemodinamice induse, s-a dovedit foarte util la bolnavii cu cardiopatie ischemică cărora le asigură protecție față de tendința de accentuare a ischemiei miocardice produsă prin electrostimulare atrială sau prestarea unui efort fizic dozat. Sweatman și colab. (1972) semnalează la astfel de bolnavi scăderea pre-



Scanned with OKEN Scanner

siunii capilare pulmonare şi a rezistenţei vasculare sistemice sub acţiunea ISDN şi, consecutiv, îmbunătăţirea toleranţei la efort. Willis şi colab. (1974) confirmă rezultatele autorilor mai sus citaţi şi, în plus, menţionează că durata reducerii presiunii arteriale sistolice şi a presiunii capilare pulmonare după ISDN administrat sublingual a fost de 6 ori mai mare decît după nitroglicerină. În 1975, Steele şi colab. au semnalat, de asemenea, efectul protector al ISDN administrat sublingual (1 tabletă a 5 mg), la bolnavi cu cardiopatie ischemică confirmată coronarografic, faţă de ischemia miocardică indusă prin pacing atrial. Autorii menţionează că ISDN a determinat creşterea semnificativă a pragului apariţiei durerii anginoase cu scăderea concomitentă a presiunii enddiastolice ventriculare stîngi, a indexului cardiac şi a indexului travaliului sistolic al ventriculului stîng.

ISDN şi-a dovedit valoarea terapeutică şi în amendarea durerii din angina vasospastică (Schroeder şi colab., 1974). La bolnavii cu angină postinfarct, administrarea sublinguală a unei tablete (5 mg) de ISDN a îmbunătăţit semnificativ toleranţa la efort fizic, în momentul de vîrf al efortului fiind înregistrate valori mai scăzute ale presiunii capilare pulmonare şi rezistenţei vasculare sistemice, comparativ cu valorile de reper (Fukui şi colab., 1984).

ISDN administrat *oral*. Încă din 1947, Goldberg a constatat la om că o doză orală de 20 mg ISDN scade presiunea arterială timp de peste 4 ore. Cercetări clinice ulterioare au adus dovezi convingătoare privind efectul protector al ISDN (în doze de 10—40 mg) la bolnavii cu cardiopatie ischemică în timpul probei de efort, efect obiectivat prin ameliorarea simptomelor anginoase şi a parametrilor funcţionali ai ventriculului stîng (Brunner şi colab., 1974; Kasparian şi colab., 1975), creşterea toleranţei la efort şi a pragului apariţiei durerii anginoase (Glancy şi colab., 1975).

Tratamentul de lungă durată vizează, în primul rînd, scăderea frecvenţei şi severităţii crizelor anginoase. În acest sens, studii clinice din ultimii ani stabilesc ca doză orală minimă, cu eficacitate antianginoasă probată în timp, 120 mg ISDN repartizat în 4—6 prize pe zi (Kupper şi colab., 1982; Bogaert şi Rosseel, 1982).

Iniţial, se testează toleranţa bolnavului la doza de 40 mg/zi. Dacă nu apar efecte secundare (cefalee vasculară), se creşte doza, încă din ziua următoare, la 80 mg/zi. Dacă şi această doză este bine tolerată de bolnav, se măreşte doza la 120 mg/zi. În cazurile în care durerea anginoasă nu dispare, recomandăm fie creşterea, în continuare, a dozei la 160 mg/zi, fie asocierea ISDN cu un betablocant (de regulă propranolol) în doză mică repartizată în 3—4 prize pe zi. Considerăm că profilaxia crizelor de angor prin administrarea de lungă durată a ISDN este preferabilă tratamentului cu nitroglicerină, cu toate că eficienţa acesteia în amendarea crizei dureroase nu poate fi contestată.

Se pare că ISDN administrat în doze zilnice de peste 40 mg îmbunătăţeşte prognosticul pe termen lung al bolnavilor cu CPI, după cum reiese din statistica publicată de Bussmann şi colab. (1981).

Administrat cu prudenţă, în lipsa contraindicaţiilor, în faza acută a infarctului miocardic, ISDN a avut efecte favorabile, contribuind la limitarea extinderii necrozei şi la ameliorarea funcţiei de pompă (McGregor, 1982, 1983). Comparativ cu nitroglicerina (Nitroderm TTS), efectele coronariene ale izosorbiddinitratului (3 × 40 mg/zi) la bolnavi cu infarct miocardic acut au fost asemănătoare, dar mai slabe, scurtînd totuşi semnificativ



Scanned with OKEN Scanner

durata durerii și conduc la reducerea cantității de analgetic opiaceu folosit (Gherasim și colab., 1984).

În ultimul deceniu, studiile clinice atestă utilitatea tratamentului cu nitrați, asociat cu betablocante, în prevenirea secundară a infarctului miocardic. Nitrații acționează complementar cu betablocantele, contracarînd tendința acestora de a crește presiunea de umplere a ventriculului stîng, iar prin scăderea volumului ventriculului stîng și prin reducerea presiunii sanguine sistemice tind să întîrzie sau să prevină declanșarea simptomelor anginoase, mai eficace decît o fac betablocantele singure.

*Pentaeritrititiltetranitratul*

Se administrează oral, efectul antianginos instalîndu-se după aproximativ o oră cu o durată de la 2—4 ore (pentru tabletele de 20 mg) pînă la 6—12 ore (pentru tabletele de 80 mg). Mecanismul de acțiune este similar cu cel al nitroglicerinei. Sub acțiunea bacteriilor din intestin, substanța activă este degradată în metaboliți ușor absorbabili (dintre care cel mai important pare a fi pentaeritritiltrinitratul) care, odată ajunși în circulație, sînt responsabili de efectele hemodinamice caracteristice derivaților nitrați (scăderea presiunii de umplere a ventriculului stîng prin diminuarea returului venos, reducerea impedanței la ejecția ventriculului stîng, îmbunătățirea perfuziei în miocardul ischemic). Medicamentul este recomandat bolnavilor cu angină stabilă de efort și în prevenirea secundară a infarctului miocardic, spre a fi folosit în cure de lungă durată asociat cu betablocante neselective (propranolol). S-a remarcat că administrarea cronică a unor doze mari de pentaeritritiltetranitrat (sau de ISDN duce la instalarea „stării de toleranță hemodinamică", pentru menținerea acelorași efecte hemodinamice (nu și a efectului antianginos) fiind necesară creșterea progresivă a dozelor. Această conduită, deși necesară, prezintă pericolul apariției dependenței față de preparatul respectiv, motiv pentru care se recomandă reducerea treptată a dozelor mari, niciodată renunțarea bruscă la medicament.

Dozele menționate în tablete nu condiționează în mod obligatoriu efectul terapeutic, medicul avînd obligația stabilirii dozei optime fiecărui bolnav, evitînd pe cît este posibil apariția efectelor secundare nedorite (cefaleea vasculară, hipotensiunea etc.) (tabelul 5.1).

### 5.2.3. MEDICAȚIA BETABLOCANTĂ

În 1958, Moran și Perkins au descris prima substanță cu efecte blocante betaadrenergice (dicloroizoprenalina). Dar, de-abia după 1964, odată cu sintetizarea și evidențierea efectelor antianginoase ale propranololului, betablocantele au cunoscut de la an la an o arie de utilizare din ce în ce mai largă în practica clinică datorită, în special, acțiunii lor cardioprotectoare, prin influențarea și corectarea unor factori cu pondere majoră în desfășurarea și agravarea suferinței miocardice din cardiopatia ischemică (CPI) și hipertensiunea arterială.

Numeroase cercetări experimentale și clinice (Amsterdam, 1974; Bleifeld, 1977; Lydtin și Lohmöller, 1980) au confirmat că betablocantele scad consumul de $O_2$ al miocardului. Acest efect rezultant este consecința

*Tabelul 6.1*

**Caracteristici farmacologice ale principalilor compuşi nitraţi**

| Compuşi nitraţi | Calea de administrare | Doza şi rata administrării | Debutul efectului | Durata efectului | Indicaţii | Contra-indicaţii majore | Efecte secundare |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nitroglicerină<br>* tablete<br>0,3 mg<br>0,5 mg | sublingual | 1 tabletă; la nevoie se repetă după 15—20 min (max. 3—4 tb/zi) | 30—100 sec | 20—30 min | — tratament de urgenţă în criza anginoasă<br>— prevenirea declanşării crizei anginoase | —glaucom<br>—I.M. acut<br>—hipotensiune arterială | — cefalee vasculară<br>— hipotensiune sistemică<br>— precipitarea apariţiei crizei de glaucom<br>— methemoglobinemie (după tratament îndelungat) |
| 2,5 mg retard | oral | 1 tb la 8—12 ore | 30—45 min | 6—10 ore | — toate formele de angină pectorală cu sau fără insuficienţă cardiacă | | |
| * unguent 2% şi 4% | aplicaţii epidermice | 20—40 mg de 4 ori pe zi | 30—45 min | 4—8 ore | | | |
| * sistem de resorbţie transdermică | aplicaţii epidermice | 1 disc la 24 ore | 45—60 min | 24 ore | | | |
| * fiole | perfuzie intravenoasă | 2,5—5 mg/oră | imediat | depinde de durata perfuziei | — angina instabilă<br>— insuficienţa ventriculară stîngă acută | | |



Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 5.1. (continuare)*

| Compuși nitrați | Calea de administrare | Doza și rata administrării | Debutul efectului | Durata efectului | Indicații | Contraindicații majore | Efecte secundare |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| * spray | lingual | 1—2 doze cu 2—3 min înaintea unor eforturi solicitante | 30 sec | 30—60 min | — prevenirea declanșării crizei anginoase | | |
| Izosorbid dinitrat<br>* tablete<br>2,5 mg<br>5 mg | sublingual | 2 tb a 5 mg de 4 ori pe zi | 2—5 min | 1—2 ore | | | |
| 5 mg<br>10 mg<br>20 mg<br>retard | oral | 4 tb × 10 mg zilnic | 30 min | 1—2 ore<br>2—6 ore | — toate formele de angină pectorală cu sau fără insuficiență cardiacă | | |
| 40 mg<br>retard forte | oral | 1 tb la 8—12 ore | 30—90 min | 6—12 ore | | | |
| * unguent 1% | aplicații epidermice | 100—200 mg seara | 30—45 min | 6—8 ore | | | |
| * spray | inhalatoare sau lingual | 1—2 doze cu 2—3 min înaintea unor eforturi solicitante | 30 sec | 1—2 ore | — prevenirea declanșării crizelor anginoase | | |
| Pentaeritritiltetranitrat<br>* tablete<br>10 mg<br>20 mg<br>80 mg<br>retard | <br>oral<br>oral | <br>1 tb la 4 ore<br>1 tb la 8—12 ore | <br>30—60 min<br>60—120 min | <br>3—4 ore<br>6—12 ore | — angina stabilă de efort | | |

Scanned with OKEN Scanner

reducerii frecvenței cardiace, scăderii presiunii arteriale sistolice și deprimării inotropismului. În plus, datorită efectului bradicardizant, betablocantele cresc timpul diastolic de umplere a coronarelor și, totodată, redistribuie sîngele spre zonele subendocardice, îmbunătățind perfuzia miocardului ischemic.

În contrast cu aceste efecte favorabile care concurează la ameliorarea dezechilibrului dintre aportul și consumul de $O_2$ în miocardul ischemic, semnalăm că tendința la bradicardie și, îndeosebi, accentuarea acesteia fac să crească presiunea și volumul enddiastolic ale ventriculului stîng și, implicit, stresul parietal sistolic, accentuînd nevoile de $O_2$ pentru consum ale miocardului. Din fericire, efectele benefice prevalează asupra celor nefavorabile.

Prin urmare, betablocantele îmbunătățesc ambele mecanisme ale procesului anginos, ameliorînd perfuzia (aportul de $O_2$) miocardului ischemic, concomitent cu reducerea consumului de $O_2$; la realizarea acestui din urmă efect contribuie și economisirea oxigenului prin comutarea metabolismului aerob miocardic pe utilizarea preferențială a glucozei.

Particularitățile farmacodinamice ale betablocantelor sînt determinate de unele proprietăți chimice de bază (tabelul 5.2), și anume (Kos-

*Tabelul 5.2*

**Principalele efecte farmacodinamice ale betablocantelor (după Kostis și colab., 1984)**

| | Beta-1-selectivitate | Activitate simpatomimetică intrinsecă | Activitate stabilizantă a membranei | Biodisponibilitate (% din doză) |
|---|---|---|---|---|
| Acebutolol | + | + | + | ~50 |
| Alprenolol | 0 | + | + | ~10 |
| Atenolol | + | 0 | 0 | ⩾40 |
| Betaxolol | + | 0 | + | |
| Bunitrolol | + | 0 | 0 | |
| Bupranolol | 0 | 0 | 0 | |
| Labetalol * | 0 | 0 | + | |
| Mepindolol | 0 | + | + | |
| Methypranol | 0 | 0 | 0 | |
| Metoprolol | + | 0 | ± | ~50 |
| Nadolol | 0 | 0 | 0 | |
| Oxprenolol | 0 | + + | + | ~60 |
| Penbutolol | 0 | + | + | |
| Pindolol | 0 | + + + | + | ~80 |
| Practolol | + | + + | | ~100 |
| Propanolol | 0 | 0 | + + | ~30 |
| Sotalol | 0 | 0 | 0 | ⩾60 |
| Timolol | 0 | 0 | 0 | |
| Toliprolol | 0 | + | + | |

* Exercită și acțiune alfablocantă.

tis și colab., 1984) : efectul stabilizant asupra membranelor, lipofilia, cardioselectivitatea (beta-1-selectivitatea) și activitatea simpatomimetică intrinsecă.

● *Efectul stabilizant* asupra membranelor este proprietatea pe care o au unele betablocante de a altera potențialul de acțiune transmembranar într-un mod similar cu cel produs de anestezicele locale sau chinidină.



Scanned with OKEN Scanner

Este denumit și efect chinidin-*like*. Pare să nu aibe o semnificație clinică deoarece a fost observat numai la concentrații ale betablocantelor de circa 5 ori mai mari decît cele folosite în practica clinică.

● *Lipofilia* conferă betablocantelor unele caracteristici farmacochinetice foarte importante. Astfel, *betablocantele lipofilice* sînt metabolizate în ficat (efect „la prima trecere") și au un T 1/2 plasmatic redus. Aceste caracteristici determină o mare variabilitate individuală a concentrației sanguine a betablocantului și o biodisponibilitate scăzută după administrarea orală. În plus, ele au o afinitate crescută pentru proteinele circulante și trec ușor bariera hematoencefalică.

*Betablocantele hidrofilice* nu sînt metabolizate în ficat, nu trec bariera hematoencefalică și sînt excretate nemodificate în urină; au un T 1/2 plasmatic mult mai lung și de aceea pot fi administrate per os într-o singură doză pe zi.

● *Cardioselectivitatea* este proprietatea de a bloca preferențial receptorii beta-1 (cardiaci), receptorii beta-2 găsindu-se predominant în bronhii și vasele sanguine periferice. Folosirea betablocantelor cardioselective se însoțește de efecte reduse bronho- și vasoconstrictoare. Cardioselectivitatea diminuează cu creșterea dozei. În țesuturi se află, în proporții diferite, ambele tipuri de receptori beta. În inima umană predomină receptorii beta-1, efectele fiind mediate, în principal, de noradrenalină. În timpul efortului fizic, agonistul simpatic dominant este noradrenalina, care influențează preferențial receptorii beta-1. Deoarece atît betablocantele selective, cît și cele neselective, blochează eficace receptorii beta-1, rezultă că efectele acestora sînt similare. În stresuri metabolice sau neuropsihice, adrenalina este secretată predominant, exercitîndu-și efectele asupra receptorilor beta-2. În aceste cazuri, diferențele între betablocantele selective și cele neselective sînt relevante, ușor demonstrabile. Deoarece adrenalina stimulează preferențial receptorii beta-2, cînd aceștia sînt blocați, rezultă o vasoconstricție secundară stimulării receptorilor alfa. Pe de altă parte, la un astfel de bolnav tratat cu un betablocant cardioselectiv (de exemplu atenolol) nu apare hipertensiunea deoarece receptorii beta-2 (care nu sînt blocați) sînt apți de a fi stimulați de adrenalina circulantă, contrabalansînd astfel efectul vasoconstrictor al stimulării receptorilor alfa.

● *Activitatea simpatomimetică intrinsecă* (ASI) este proprietatea unor substanțe de a stimula ușor receptorii beta, în același timp ei fiind blocați față de acțiunea unor agoniști simpatici endogeni sau exogeni puternici. Efectul stimulant (simpatomimetic) asupra betareceptorilor este contrabalansat de efectul blocant al medicamentului. ASI poate fi demonstrată la animalul rezerpinizat, la care propranololul nu are nici un efect asupra frecvenței cardiace, deoarece în cord nu mai există catecolamine endogene, în timp ce pindololul determină o creștere ușoară a frecvenței cardiace ca urmare a efectului simpatomimetic intrinsec. Cercetări experimentale (Berdeaux și Giudicelli, 1982) au arătat că betablocantele cu activitate simpatomimetică intrinsecă (pindololul, practololul) nu afectează fluxul sanguin transmural, nici în miocardul normal și nici în zonele cu suferință ischemică. Autorii au constatat că redistribuția fluxului sanguin spre zonele subendocardice a fost influențată favorabil numai de betablocantele neselective (propranolol, pindolol), în timp ce beta-1-selectivitatea drogului nu a fost relevantă în acest sens.

Betablocantele fără ASI, cu sau fără acțiune beta-1-selectivă, datorită puternicului efect deprimant asupra cronotropismului, cresc pre-



Scanned with OKEN Scanner

sarcina, în timp ce betablocantele cu ASI nu expun ventriculul stîng la un astfel de efect cu consecinţe asupra tensiunii intramiocardice, contrabalansează bradicardia excesivă şi vasoconstricţia reflexă, conservînd în acelaşi timp şi contractilitatea. De aceea, betablocantele care manifestă o activitate simpatomimetică intrinsecă evidentă prezintă un mai mare grad de securitate în tratamentul cardiopatiei ischemice. Menţionăm, de asemenea, că tratamentul cu betablocante ce posedă ASI prezintă avantajul de a putea fi întrerupt brusc fără pericolul agravării anginei. Este interzisă întreruperea bruscă a terapiei cu betablocante fără ASI, deoarece determină o hipersensibilizare temporară a receptorilor anterior blocaţi, faţă de stimulii betaadrenergici endogeni. În literatura de specialitate sînt semnalate numeroase cazuri la care întreruperea bruscă a tratamentului a determinat agravarea anginei, precipitarea instalării infarctului miocardic acut, a aritmiilor ventriculare grave şi, chiar, moartea subită. Totuşi, dacă situaţia clinică a bolnavului impune renunţarea la o astfel de terapie, se poate proceda în mai multe moduri, şi anume :

— înlocuirea progresivă a medicamentului cu un alt betablocant ce posedă activitate simpatomimetică intrinsecă pînă se ajunge la o doză echipotentă ;

— înaintea întreruperii se introduce o medicaţie adecvată (de exemplu, nitraţi) care, prin efectele sale aditive, să permită reducerea treptată şi întreruperea pe parcurs a administrării betablocantului ;

— reducerea gradată a dozei de betablocant în aşa fel încît, după cel puţin 10—14 zile, să se poată renunţa la medicamentul respectiv.

Deşi există o strînsă corelaţie între activitatea blocantă betaadrenergică a medicamentului şi logaritmul concentraţiei sale plasmatice, s-au observat variaţii mari, interindividuale, ale eficacităţii clinice, determinate de gradul metabolizării hepatice, afinitatea pentru receptori, procentul cuplării cu proteinele plasmatice, rata excreţiei renale a betablocantului şi a metaboliţilor săi hepatici etc.

Din aceste motive, recomandările terapeutice privind betablocantele nu obligă la respectarea unor doze rigide, standardizate, ci la stabilirea individualizată a dozei în funcţie de efectele pe care trebuie să le obţinem asupra frecvenţei cardiace, presiunii sîngelui şi a stării subiective a bolnavului.

**Betablocantele în angina de efort.** La pacienţii cu angină stabilă declanşată de efortul fizic, medicaţia betablocantă este folosită în scopul reducerii frecvenţei crizelor dureroase şi a consumului de nitroglicerină, precum şi în scopul creşterii toleranţei la efort, adică a duratei şi intensităţii efortului prestat pînă la apariţia simptomelor anginoase. Numeroase cercetări atestă eficacitatea tratamentului cronic cu betablocante (propranolol) la bolnavii cu angină pectorală supuşi unui program de condiţionare şi creştere a capacităţii de efort fizic (Obma şi colab., 1979 ; Pratt şi colab., 1981). Deşi efectele asupra frecvenţei cardiace, contractilităţii miocardului şi presiunii sîngelui par să constituie determinantul major al ameliorării clinice a acestor bolnavi, studii de farmacologie clinică au arătat că rata succesului terapeutic poate fi îmbunătăţită dacă se selecţionează betablocantul cel mai bine tolerat şi se administrează în combinaţie cu nitraţi sau blocanţi ai canalului de calciu (Frishman şi Silverman, 1979). Cea mai utilizată este *combinaţia betablocantelor cu nitraţii*. S-a observat că scăderea frecvenţei cardiace produse de betablocante contracarează tahicardia determinată de nitraţi, în timp ce volumul ventri-



Scanned with OKEN Scanner

cular stîng mărit, secundar blocadei betaadrenergice, este contrabalansat de efectul nitraţilor de reducere a presarcinii. În plus, ambele terapii îmbunătăţesc perfuzia prin redistribuirea fluxului sanguin coronar spre zonele de miocard ischemic (Szekeres, 1978), efectul coronarodilatator al nitraţilor persistînd chiar şi în timpul terapiei cu betablocante (Kostis şi colab., 1984).

În cursul *asocierii betablocantelor cu antagonişti ai calciului* s-au semnalat dispariţia simptomelor anginoase şi îmbunătăţirea substanţială a toleranţei la efort atunci cînd dozele folosite au fost relativ scăzute pentru a preveni efectele depresiei miocardice. Din cauza efectului puternic deprimant asupra contractilităţii miocardice, verapamilul nu se foloseşte practic în combinaţie cu un betablocant; mai sigură este combinaţia unui betablocant cu nifedipina, aceasta din urmă avînd efecte coronarodilatatoare mai pronunţate decît efectul cardiodepresiv. De fapt, trialurile clinice au arătat că, în tratamentul anginei de efort, atît betablocantele cît şi antagoniştii calciului sînt eficace *singuri* sau în combinaţie cu nitraţii. Alegerea medicamentului se face în funcţie de situaţia clinică a bolnavului. De exemplu, bolnavii cu tendinţă la bronhospasm, netolerînd betablocantele, vor beneficia de terapia cu antagonişti ai calciului.

**Betablocantele în angina instabilă (de repaus) şi în angina variantă.** Cercetările lui Fox şi colab. (1975) efectuate la bolnavi cu angină instabilă, fără infarct miocardic în antecedente, au arătat că administrarea orală, cronică, a propranololului a redus semnificativ frecvenţa episoadelor anginoase şi rata infarctizării, comparativ cu un grup similar de bolnavi, netrataţi cu betablocante.

Poate fi considerată adecvată blocada betaadrenergică care scade frecvenţa cardiacă cu 10—15 %. În practica clinică, majoritatea bolnavilor cu angină instabilă pot fi stabilizaţi prin repaus la pat şi administrarea de preferinţă a nitraţilor (izosorbiddinitrat) şi a antagoniştilor de calciu (nifedipină), betablocantele rămînînd ca terapie de rezervă, eficace în combaterea tendinţei de creştere a frecvenţei cardiace şi presiunii arteriale.

În ceea ce priveşte angina vasospastică (Prinzmetal) administrarea betablocantelor (propranolol) nu a ameliorat starea clinică ci, dimpotrivă, a înrăutăţit-o, crescînd durata episoadelor anginoase şi riscul apariţiei aritmiilor (Robertson şi colab., 1982; Yasue şi colab., 1978). Din motive teoretice şi practice, astfel de bolnavi nu vor fi trataţi cu betablocante, ci cu nitraţi sau cu antagonişti ai calciului (nifedipină) care lizează rapid spasmul arterial coronar.

**Betablocantele în prevenirea primară a infarctului miocardic la bolnavii cu hipertensiune arterială esenţială.** Unele cercetări efectuate la bolnavi hipertensivi trataţi cronic cu betablocante, chiar înainte de a deveni evidente manifestările clinice ale cardiopatiei ischemice, sugerează că acestea pot scădea morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară (Stewart, 1976; Berglund şi colab., 1978). Nu există încă date definitive care să confirme că betablocantele pot influenţa direct cursul natural al progresiunii leziunilor aterosclerotice. Într-un studiu prospectiv efectuat pe 11 000 de hipertensivi (*Hypertension Detection and Follow-up Program Study*, 1979), se arată că scăderea TA diastolice sub 90 mmHg prin tratament diuretic, asociat sau nu cu betablocante, scade atît incidenţa infarctului miocardic cît şi a morţii subite. Aceste rezultate sugerează că, la astfel de bolnavi, betablocantele nu sînt substanţe cardioprotectoare specifice.



Scanned with OKEN Scanner

**Betablocantele în infarctul miocardic acut.** În faza de constituire a infarctului miocardic există, invariabil, o hiperactivitate simpatică care, în anumite limite, poate ajuta la menținerea contractilității miocardului restant (deci, a funcției de pompă) și la creșterea fluxului sanguin coronar spre zonele de miocard perinecrotice. În acest context, creșterea excesivă a reactivității simpatoadrenergice poate avea consecințe miocardice indezirabile : generarea unor aritmii cardiace severe, creșterea travaliului cardiac și a consumului de $O_2$ miocardic (datorită tahicardiei, stimulării inotropismului și creșterii presiunii sanguine). Consumul crescut de $O_2$ al miocardului, în condițiile unui flux sanguin coronar limitat, favorizează extinderea ariei de necroză. Contracararea acestor efecte declanșate de descărcările crescute de catecolamine constituie un obiectiv principal al terapiei infarctului miocardic acut. *Betablocantele pot preveni atît aritmogeneza, cît și extinderea leziunii miocardice*, dar folosirea lor impune mult discernămînt, mai ales la bolnavii dependenți de efectele inotrop-pozitive ale catecolaminelor, la care blocada betaadrenergică poate cauza sau agrava insuficiența cardiacă congestivă.

Acțiunea aritmogenă a catecolaminelor este cunoscută de peste șase decenii. Cercetări experimentale au stabilit că apariția aritmiilor ventriculare în infarctul miocardic acut se însoțește întotdeauna de creșterea concentrației catecolaminelor plasmatice (Ceremuzynski și colab., 1969). Este, de asemenea, cunoscut că apariția căilor multiple de reintrare și dezvoltarea fibrilației ventriculare sînt favorizate de expunerea miocardului ischemic la concentrații mari de catecolamine (Khan și colab., 1972). Plecînd de la aceste constatări obiective, se poate presupune că blocada betaadrenergică ar trebui să fie eficace în prevenirea sau întreruperea aritmiilor din infarctul miocardic acut. Lemberg și colab. (1970) au tratat cu propranolol (0,5 mg i.v., doză repetată la fiecare 2 minute) bolnavi cu episoade de tahiaritmie (tahicardie paroxistică supraventriculară, fibrilație și flutter atrial) apărute în timpul infarctului miocardic acut, obținînd efecte favorabile (revenirea la ritm sinusal sau scăderea ritmului ventricular sub 80/min) la o doză totală care nu a depășit 5 mg propranolol. Deși eficacitatea terapeutică antiaritmică a propranololului este acceptată, în special cînd se folosește intravenos, trebuie cîntărit bine riscul, în raport cu beneficiul ce ar putea fi obținut.

Există un anumit interval de timp (între 4 și 6 ore) în care, dacă miocardul continuă să fie privat de oxigen, leziunea ischemică progresează spre necroză.

Studii experimentale pe animale cu ocluzie acută a arterei coronare (descendenta anterioară) au demonstrat că, prin influențarea cu betablocante a factorilor care determină consumul de $O_2$ miocardic, poate fi redusă dimensiunea infarctului și ameliorată semnificativ rata supraviețuirii (Braunwald și Maroko, 1974 ; Braunwald și colab., 1974).

Actualmente, blocada betaadrenergică constituie o intervenție terapeutică interesantă ce poate fi folosită în scopul reducerii extinderii zonei de necroză, plecînd de la următoarele argumente (Frishman și colab., 1984) :

— betablocantele reduc consumul de $O_2$ miocardic prin scăderea frecvenței cardiace, presiunii sîngelui și contractilității miocardice și pot crește fluxul sanguin coronar prin prelungirea duratei diastolei ;

— betablocantele modifică utilizarea substratului în miocard, inhibînd lipoliza și metabolizarea miocardică a acizilor grași și determinînd



Scanned with OKEN Scanner

comutarea metabolismului energogenetic pe folosirea preferențială a glucozei;

— betablocantele cresc fluxul sanguin colateral miocardic redistribuindu-l spre zonele cu suferință ischemică;

— unele betablocante reduc agregarea plachetară;

— betablocantele au efecte favorabile asupra curbei de disociere a oxihemoglobinei.

Cu toate că efectele benefice menționate mai sus motivează utilitatea terapiei cu betablocante în primele ore după debutul infarctului miocardic, există anumite precauții individuale, în legătură cu riscul aplicării acesteia, și anume:

— cele mai multe betablocante cresc volumul și presiunea enddiastolică ventriculară stîngă prin efectele lor inotrop- și cronotrop-negative. Prin acest mecanism ele pot crește consumul de $O_2$ al miocardului ischemic. Betablocantele cu activitate simpatomimetică intrinsecă, ca de exemplu pindololul, nu cresc semnificativ nici volumul și nici presiunea enddiastolică în ventriculul stîng, prezentînd din acest punct de vedere un avantaj față de celelalte blocante betaadrenergice.

— deoarece bolnavii cu infarct miocardic acut au un grad diferit al tonusului simpatic, nu este fixată ferm, pentru nici un betablocant, doza de utilizare. *Criteriul eficienței betablocadei este reprezentat de efectul asupra frecvenței cardiace.* Administrarea betablocantului trebuie făcută cu deosebită grijă pentru a înlătura riscul precipitării insuficienței cardiace, a bradiaritmiei sau a anomaliilor de conducere AV.

**Prevenirea secundară cu betablocante.** Rezultatele a peste 20 de trialuri care au urmărit efectele terapiei cu betablocante la supraviețuitorii după primul infarct miocardic se referă la reducerea mortalității totale, a ratei reinfarctizării și morții subite. Aceste trialuri scot în evidență faptul că un efect benefic posibil al oricărui drog betablocant poate fi mai bine evaluat dacă medicamentul a fost administrat după stabilizarea hemodinamică a bolnavului (adică la cel puțin o săptămînă de la debutul infarctului).

Într-un recent trial multicentric european (Baber și colab., 1980), comparîndu-se efectele unui preparat placebo cu ale propranololului (120 mg/zi) la 720 bolnavi cu infarct miocardic anterior, după 3 luni de tratament nu s-au înregistrat diferențe între cele două grupuri privind mortalitatea și rata reinfarctizării, sugerînd că mortalitatea precoce nu este influențată de terapia betablocantă. Într-un alt trial norvegian, tratamentul cu propranolol (160 mg/zi), început din a 4-a zi după debutul infarctului, a arătat că, la un an, numărul morților subite a fost semnificativ mai mic la cei tratați față de grupul martor (Hansteen și colab., 1982).

Alprenololul, administrat oral cel puțin 6 luni după infarctul miocardic acut, nu a dat rezultate edificatoare privind reducerea letalității totale și a frecvenței morții subite (Reynolds și Whitlock, 1972), dar unii autori menționează reducerea ratei reinfarctizării (Ahlmark și Saetre, 1976).

Rezultate puțin încurajatoare au fost publicate după folosirea pe perioade lungi de timp (între 3 luni și 3 ani) a practololului (*Multicentre International Study*, 1977), atenololului (Frishman, 1982) și oxprenololului (Taylor și colab., 1982). Datele furnizate de trialurile cu timolol ad-

ministrat în doză de 10 mg × 2 ori pe zi (*The Norwegian Multicenter Study Group*, 1981) și metoprolol 100 mg × 2 ori pe zi (Hjalmarson și colab., 1981) atestă eficacitatea acestora, concretizată prin reducerea semnificativă a mortalității și ratei reinfarctizării.

**Considerații în legătură cu administrarea propranolului în perioada pre- și postoperatorie.** Întreruperea bruscă a tratamentului cu propranolol la bolnavii anginoși înaintea unei intervenții chirurgicale prezintă riscuri inerente. Dacă suferința ischemică miocardică era bine controlată de această terapie apare logic ca să fie menținut acest control în timpul și după actul chirurgical. Avînd în vedere, însă, faptul că efectele inotrop- și cronotrop-negative ale propranololului, asociate stresului anestezic, ar putea deveni periculoase pentru bolnav, unii autori consideră necesar, din prudență, să întrerupă administrarea betablocantului cu 24 ore înaintea operației și reluarea lui postoperator.

Posibilele complicații atribuite încetării administrării preoperatoare a propranololului nu au fost încă bine documentate nici în chirurgia generală și nici în cea de revascularizare a miocardului. Goldman (1981) recomandă reluarea postoperatoare a administrării acestuia, în doză de 1—2 mg intravenos la 6 ore, timp de 2—3 zile pentru a suplini doza ce era luată pe cale orală înaintea operației. Oka și colab. (1980) recomandă menținerea dozei de propranolol pînă cu 2 ore înaintea operației și continuarea postoperator cu 1 mg intravenos din 4 în 4 ore timp de 48 ore. Reluarea tratamentului cu propranolol, administrat intravenos în doze mici, imediat după operație, a redus substanțial frecvența HTA și a aritmiilor supraventriculare. În caz de bypass aortocoronarian, se recomandă continuarea administrării intravenoase a propranololului timp de 10 zile.

**Contraindicațiile folosirii betablocantelor** sînt reprezentate de: insuficiența cardiacă congestivă, astmul bronhic în antecedente, tulburările majore ale funcției nodului sinoatrial și atrioventricular, angina vasospastică, aritmii ventriculare complexe și sindromul Raynaud.

### 5.2.4. TRATAMENTUL CU ANTAGONIȘTI AI CALCIULUI

Dinamica $Ca^{2+}$ este implicată în activitatea miocardului contractil și a țesutului nodal specific, exercitînd un rol însemnat în geneza potențialului de acțiune, în cuplajul excitație-contracție, precum și în controlul stocării și utilizării energiei. Este, de asemenea, bine stabilit că lumenul arterelor coronare, al arterelor mici și arteriolelor din circulația periferică poate fi modificat prin efectele induse de mișcările $Ca^{2+}$ asupra tonusului fibrelor musculare netede din peretele acestor vase (Antman și colab., 1980).

Agenții farmacologici care blochează selectiv canalele „lente" de intrare a $Ca^{2+}$ în celule sînt denumiți antagoniști ai calciului (Fleckenstein, 1970), inhibitori ai canalului „lent" (Katz și Reuter, 1979) sau blocanți ai intrării calciului (Nayler, 1980).

Antagoniștii calciului sînt compuși organici derivați din papaverină, dihidropiridină, benzotiazipină și piperazină (tabelul 5.3).

**Receptorii membranari ai antagoniștilor calciului.** Studii recente efectuate cu radioizotopi au arătat că există locusuri specifice de ligandare a derivaților de dihidropiridină pe membrana sarcolemală (Ehlert și colab., 1982; Holck, 1982; Murphy și Snyder, 1982) și că aceste locusuri nu pot fi ocupate de verapamil, gallopamil (metoxiverapamil) sau diltiazem.



Scanned with OKEN Scanner

Totodată, s-a constatat că verapamilul are locusuri de ligandare diferite de ale celorlalte substanțe blocante (Hulten și colab., 1982). Prin urmare, antagoniștii calciului interacționează cu receptori diferiți ; unii dintre aceș-

*Tabelul 5.3*

**Principalele grupe de antagoniști ai calciului**

| Substanța de origine | Antagonist al calciului |
|---|---|
| Papaverina | Verapamil<br>Gallopamil |
| Dihidropiridina | Nifedipina<br>Niludipina<br>Nimodipina<br>Nitredipina<br>Felodipina |
| Benzotiazipina | Diltiazem |
| Piperazina | Lidoflazina<br>Cinnarizina<br>Flunarizina |

tia sînt localizați pe fața externă a sarcolemei, în timp ce alții (pentru verapamil și gallopamil) pe fața internă. În ambele situații, blocarea (inhibarea) intrării $Ca^{2+}$ se face printr-un mecanism asemănător.

**Efecte farmacodinamice.** Folosirea antagoniștilor calciului în tratamentul cardiopatiei ischemice și al altor boli cardiovasculare (hipertensiunea arterială, cardiomiopatia hipertrofică etc.) se bazează pe efectele farmacodinamice principale ale acestora (fig. 5.5) care realizează, în final,

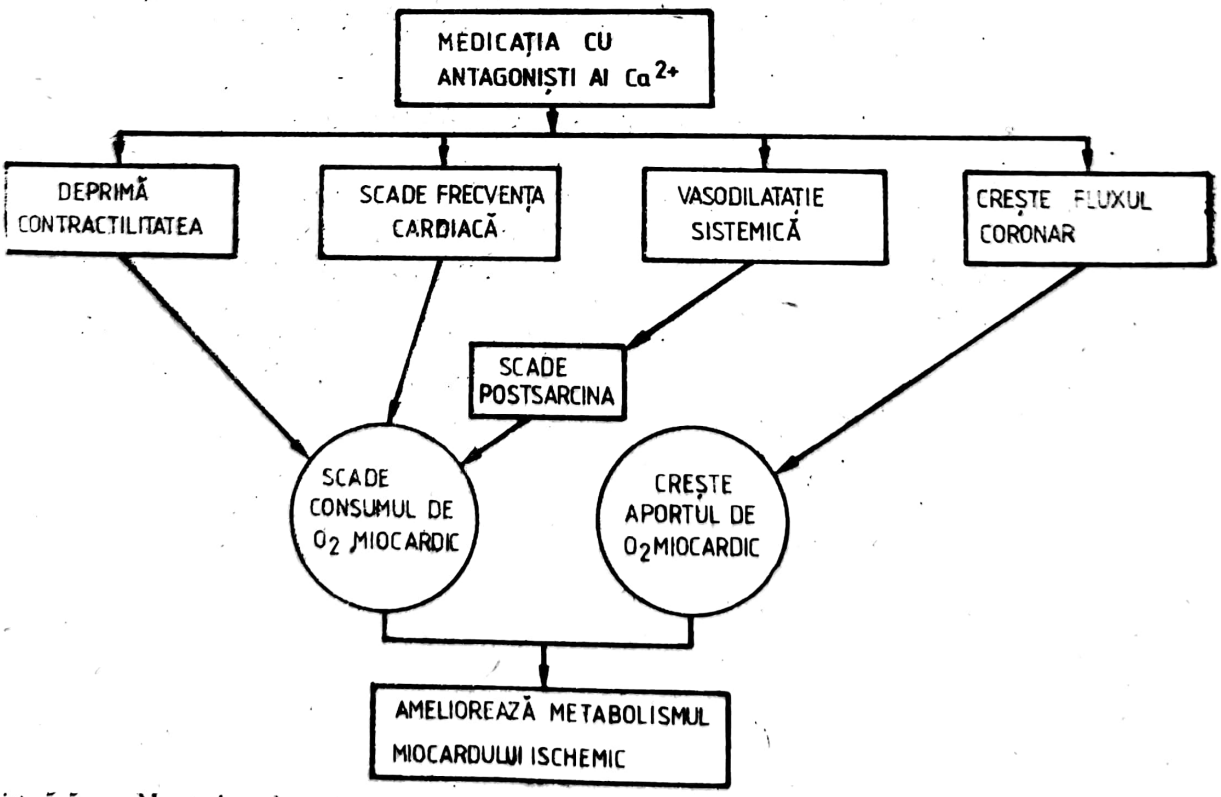



Fig. 5.5. — Mecanismele prin care antagoniștii de calciu ameliorează metabolismul miocardului ischemic.



Scanned with OKEN Scanner

o ameliorare netă a metabolismului energetic al miocardului ca urmare a creşterii aportului de $O_2$ şi a scăderii consumului său în miocard.

Creşterea ofertei de $O_2$ este consecinţa îmbunătăţirii perfuziei miocardului ischemic, realizată prin prevenirea apariţiei şi/sau combaterea coronarospasmului şi dilatarea vaselor colaterale coronare. În acelaşi timp, prin efectele introp- şi cronotrop-negative, precum şi de reducere a postsarcinii (ca urmare a vasodilataţiei sistemice), blocanţii canalului de calciu diminuează evident consumul de $O_2$ al miocardului, protejîndu-l faţă de ischemie (tabelul 5.4.).

**Circulaţia coronariană.** După cum este amintit în capitolul I, consecutiv procesului de activare (depolarizare), ionii de calciu „sechestraţi" în membranele sistemului sarcotubular, ca şi cei din vecinătatea sarcolemei, pătrund în sarcoplasmă şi participă la activarea miozin-ATP-azei care declanşează hidroliza ATP-ului şi eliberarea energiei necesare iniţierii contracţiei (fig. 5.6.). Blocarea (inhibarea) intrării $Ca^{2+}$ prin canalele lente deprimă activitatea aparatului contractil determinînd scăderea tonusului musculaturii netede din vasele coronare şi periferice, ca şi scăderea contractilităţii miocardului (Godfraind, 1982).

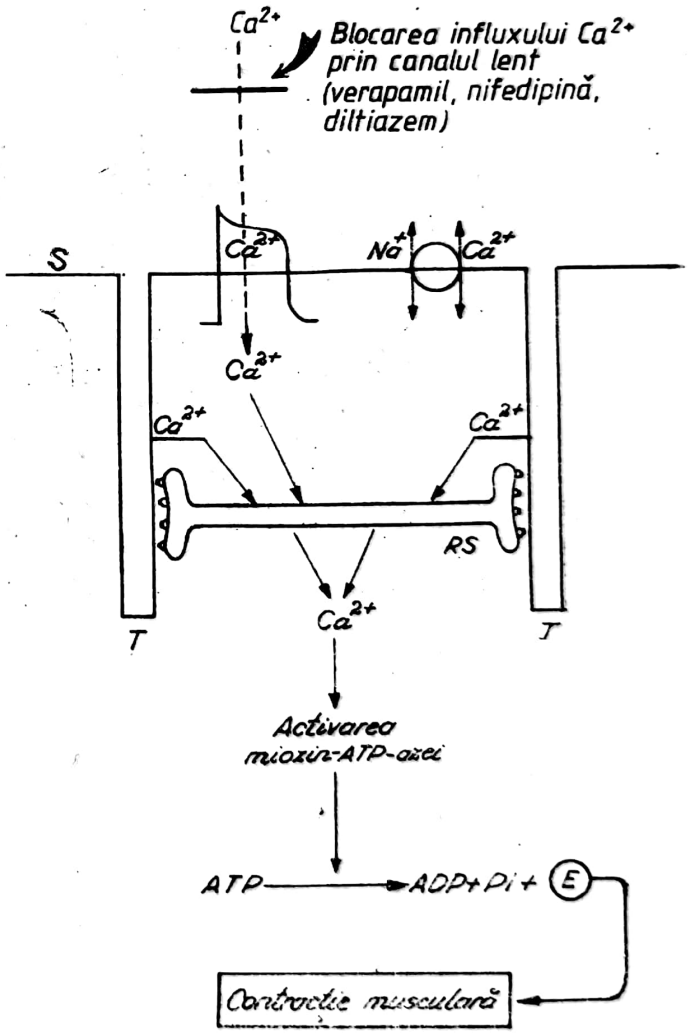



Fig. 5.6. — Intervenţia antagoniştilor de calciu în procesul de activare membranal. *S*, sarcolemă: *T*, sistem tubular: *RS*, reticul sarcoplasmic.

**O deosebită importanţă clinică o are faptul că blocanţii canalului de calciu au un efect inhibitor de 10 ori mai mare asupra celulelor miocardului contractil, decît asupra celulelor musculare netede din peretele arterial coronar (Fleckenstein, 1977).**



Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 8.4*

**Principalele caracteristici farmacodinamice ale antagoniștilor de calciu și implicațiile lor clinice**

| Antagoniști ai calciului | Calea de administrare | Doza și rata administrării | Debutul efectului | Durata efectului | Indicații | Contraindicații majore | Efecte secundare |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Verapamil<br>* tablete<br>40 mg<br>80 mg<br>120 mg | oral | 80—120 mg la 8 ore | 2 ore | 6—8 ore | — tahicardia paroxistică supraventriculară<br>— tahiaritmia supraventriculară (fibrilație, flutter)<br>— angină pectorală de efort și spontană | — tulburări de conducere A—V<br>— disfuncția nodului sinusal<br>— disfuncția severă a ventriculului stîng | — cefalee, amețeli<br>— iritabilitate<br>— somnolență<br>— fenomene digestive (greață, constipație) |
| * fiole<br>2 ml. (5 mg)<br>20 ml. (50 mg) | intravenos lent | 75—150 μg/kg | 60—90 sec | depinde de doză | | | |
| Nifedipină<br>* tablete<br>5 mg<br>10 mg<br>20 mg | oral | 10—20 mg la 4—8 ore (pînă la 120 mg în 24 de ore) | 15—20 min | 2—6 ore | — angină vasospastică<br>— criză de hipotensiune arterială<br>— infarctul miocardic necomplicat cu insuficiență cardiacă | — infarct miocardic complicat cu insuficiență cardiacă<br>— bradicardie severă | — alungirea intervalului PQ |
| Diltiazem<br>* tablete<br>60 mg | oral | 60—90 mg la 8 ore | 10—15 min | 6—8 ore | — cardiomiopatia hipertrofică obstructivă | — hepatopatii cronice | uneori:<br>— tinitus<br>— flushing<br>— edeme ale gambelor |

Vasodilatația interesează atît ramurile coronare mari, extramurale, cît și ramurile colaterale, devenite funcționale în miocardul ischemic. Creșterea fluxului sanguin coronar ameliorează insuficiența de oxigen a miocardului, avînd efecte favorabile asupra simptomatologiei anginoase. Experimental, Himori și colab. (1976) au confirmat acest efect prin măsurători directe ale fluxului coronar cu tehnici electromagnetice. Tot în acest sens, studii experimentale au arătat că nifedipina (Henry și colab., 1979), verapamilul (Da Luz și colab., 1980) sau diltiazemul (Nakamura și colab., 1979), dacă sînt administrați îndată după ligaturarea coronarei, cresc fluxul sanguin colateral distal de ligatură. Această îmbunătățire a irigației miocardului ischemic pare să fie consecința scăderii rezistenței arteriolare coronare.

Dealtfel, încă din 1974, Ebner și Dunschede au demonstrat că administrarea intravenoasă a nifedipinei la om a determinat scăderea rezistenței vasculare coronare și a rezistenței periferice totale.

**Contractilitatea miocardului.** Studiul modificărilor infrastructurale din celulele miocardului contractil, victime ale ischemiei, a evidențiat faptul că ionii de calciu se acumulează intracelular și se localizează în mitocondrii, formînd corpusculi denși și determinînd astfel alterări importante ale metabolismului energogenetic, cu scăderea consecutivă a concentrației compușilor fosfatmacroergici, ce par să fie implicate, într-o anumită măsură, în progresiunea leziunilor celulare spre necroză. Plecînd de la aceste considerente, este de presupus că terapia cu blocanți ai influxului $Ca^{2+}$ contribuie neîndoielnic la protejarea funcționalității structurilor celulelor miocardice.

Cercetări exeperimentale și clinice au stabilit că efectul net al blocanților canalului lent asupra contractilității miocardului reprezintă rezultatul însumării unei acțiuni inhibitoare *directe*, dependente de doză, cu o acțiune *indirectă*, mediată pe cale reflexă. În ceea ce privește efectul direct inotrop-negativ, studiile comparative indică în ordine descrescîndă: nifedipina, verapamilul, diltiazemul și perhexilina. Pe model experimental, s-a constatat că unii antagoniști ai calciului (de exemplu, nifedipina), administrați în *doze mici*, produc vasodilatație coronară fără a deprima semnificativ contractilitatea miocardului (Hashimoto și colab., 1975). Tot experimental, s-a observat că *dozele mari* de antagoniști ai calciului produc vasodilatație periferică atît de accentuată, încît impulsurile generate din zonele reflexogene baroreceptoare determină tahicardie reflexă și un efect inotrop-pozitiv care tinde să contracareze efectul *direct*, inotrop-negativ, al drogului (Vater și Schlossman, 1976). Totuși, consumul de $O_2$ al miocardului rămîne diminuat datorită scăderii semnificative a impedanței la ejecția ventriculului stîng (postsarcina).

**Circulația periferică.** Cercetări numeroase efectuate atît la om (Kaltenbach și colab., 1979; Singh și Roche, 1977), cît și la animale (Vater și Schlossman, 1976; Greenberg și Wilson, 1974; Hayase și colab., 1971), au confirmat efectul vasodilatator al blocanților canalului de calciu nu numai la nivelul arterelor coronare, ci și pe alte teritorii vasculare (arterele femurală, mezenterică, renală, hepatică etc.) determinînd, în final, diminuarea rezistenței vasculare sistemice, scăderea presiunii arteriale sistolodiastolice și, implicit, a nevoilor de $O_2$ ale miocardului.

*Patofarmacologia principalilor antagoniști ai calciului.* Din grupul relativ numeros al substanțelor care blochează (inhibă) intrarea $Ca^{2+}$ prin canalele „lente", vom stărui în rîndurile ce urmează asupra farmacodina-



Scanned with OKEN Scanner

miei, indicațiilor și contraindicațiilor nifedipinei și verapamilului, deoarece acestea au făcut obiectul unor numeroase studii clinice avînd, comparativ cu celelalte, o mai extinsă utilizare în terapia cardiopatiei ischemice. Citi-torul poate urmări în tabelul 5.4 și unele date suplimentare privind pato-farmacologia diltiazemului.

*Nifedipina*, administrată sublingual sau oral, este absorbită în pro-porție de peste 90 %. În organism este complet metabolizată în compuși inerți care sînt eliminați în cea mai mare parte prin rinichi (75 %) și trac-tul digestiv (15 %). Substanța poate fi administrată și împreună cu alte droguri (nitrați, betablocante, digoxin, furosemid, anticoagulante, antihi-pertensive, antidiabetice). Nu determină alterări ale funcției pulmonare, hepatice sau renale și nu afectează hematopoieza.

S-a dovedit foarte utilă în combaterea spasmului coronarian la bol-navii cu angină variantă, dar și în tratamentul anginei de efort. Deoarece previne apariția coronarospasmului, se folosește uneori și ca medicație adjuvantă în intervențiile de reperfuzare-recanalizare prin angioplastie coronară transluminală percutantă (PTCA)* a coronarelor cu leziuni ob-structive severe. De asemenea, este indicată în tratamentul anginei insta-bile, infarctului miocardic acut și în protejarea miocardului față de ische-mia cauzată de operațiile pe cord deschis.

Doza orală inițială este de 10 mg × 3/zi și poate fi crescută pînă la amendarea simptomelor sau apariția efectelor secundare (hipotensiune, ce-falee, amețeli, grețuri, vărsături). Se recomandă ca doza maximă zilnică să nu depășească 120 mg.

*Verapamilul*, administrat oral, este absorbit în proporție de peste 90 %. Se folosește în special pentru efectul său de blocare a conducerii atrioventriculare, fiind unul dintre cele mai eficace droguri în combaterea și prevenirea tahicardiilor paroxistice supraventriculare. Constituie un medicament valoros în tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice. În angi-na de efort are efecte benefice similare cu ale nifedipinei, dar nu trebuie asociat cu betablocante deoarece se însumează efectele deprimante asupra inotropismului și cronotropismului, cauzînd complicații nedorite. De aceea, principalele contraindicații ale verapamilului sînt disfuncția ventriculară stîngă severă, blocurile AV și boala nodului sinusal.

Pentru a atinge o concentrație plasmatică comparabilă, trebuie ca doza orală să fie cel puțin de 10 ori mai mare decît cea intravenoasă.

La bolnavii fără contraindicații, doza orală inițială poate fi de 40—80 mg la fiecare 8 ore ; în următoarele 2—3 zile se poate ajunge la o doză zilnică de 240—360 mg.

În cursul administrării intravenoase este obligatorie monitorizarea ECG și a tensiunii arteriale.

### *Folosirea antagoniștilor calciului în tratamentul cardiopatiei ischemice*

**Angina de efort.** Efectele benefice ale antagoniștilor calciului în tra-tamentul anginei de efort sînt rezultatul scăderii consumului de $O_2$ mio-cardic ca urmare a diminuării rezistenței vasculare periferice și a depri-mării contractilității miocardului, precum și a îmbunătățirii aportului de $O_2$ prin prevenirea vasoconstricției coronare și creșterea fluxului sanguin coronar. Dintre substanțele folosite, nifedipina a făcut obiectul unor nu-meroase studii clinice. Astfel, Becker și colab. (1975) au constatat că,

---

* PTCA = *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty* (engl.)

Scanned with OKEN Scanner

administrată sublingual în doză unică (20 mg), nifedipina a redus cu 48 % subdenivelarea segmentului ST indusă de proba de efort. Îmbunătățirea substanțială a traseului ECG la efort s-a menținut timp de 6 săptămîni prin administrarea nifedipinei în doză zilnică de 60 mg (20 mg × 3). Efectul antianginos a fost dependent de doză și s-a însoțit de reducerea rezistenței vasculare periferice și, implicit, a presiunii arteriale sistemice. Dublul produs, folosit ca indice al consumului de $O_2$ miocardic, a avut valori mai reduse la fiecare din treptele de efort utilizate, comparativ cu valorile de reper înregistrate la efort înainte de administrarea nifedipinei. Într-un alt studiu (Stein, 1976), după administrarea nifedipinei în doză unică, s-a consemnat o reducere cu 32 % a subdenivelării segmentului ST la efort, concomitent cu creșterea pragului apariției durerii anginoase. După autorul menționat, toleranța mai bună la efort a bolnavilor după nifedipină s-ar datora în primul rînd efectului extracardiac al substanței, de scădere a postsarcinii.

Cu toate că cei mai mulți bolnavi cu angină de efort au beneficiat de efectele antianginoase ale terapiei cu nifedipină, Cassera și colab. (1976) menționează o creștere a frecvenței crizelor la 11 % dintre aceștia. Autorii cred că înrăutățirea stării clinice a acestor bolnavi ar putea fi cauzată de accentuarea suferinței ischemice miocardice prin așa-numitul „furt de debit" determinat de distribuția inadecvată a fluxului coronar colateral.

*Verapamilul*, folosit în doză de 120 mg × 3/zi ca terapie primară în angina de efort, s-a dovedit eficace obținîndu-se o reducere semnificativă a frecvenței episoadelor anginoase, a consumului zilnic de nitroglicerină și o îmbunătățire a toleranței la efort fizic (Fagher și colab., 1977).

Doze mai mici (40 mg × 3/ zi sau 80 mg × 3/zi) nu au determinat efecte diferite de cele obținute cu preparate placebo (Livesley și colab., 1973).

*Compararea efectelor nifedipinei și verapamilului cu ale altor substanțe în terapia anginei de efort.* În general, este dificil de evaluat comparativ efectul antianginos al mai multor substanțe deoarece, pentru fiecare, acest efect este dependent de doză.

Luînd ca parametru de reper *subdenivelarea segmentului ST*, înregistrată în timpul probei de efort, Kaltenbach (1975) a constatat că nifedipina (20 mg sublingual), propranololul (80 mg oral), pindololul (2,5 mg oral) și respectiv nitroglicerina (0,8 mg sublingual), administrate într-o singură doză, au determinat aproximativ același efect de reducere a decalajului segmentului ST. Pe de altă parte, Itoh și colab. (1975) au observat că subdenivelarea segmentului ST indusă la efort s-a atenuat mai mult după 10 mg nifedipină decît după 20 mg propranolol.

În ceea ce privește *frecvența crizelor anginoase*, propranololul în doză de 40—80 mg × 3/zi a determinat o reducere mai accentuată a ratei acestora decît nifedipina (10 mg × 3/zi) (Kimura și colab., 1975). Tratamentul cu nifedipină (10 mg × 3/zi) asociată cu propranolol (40 mg × 3/zi) a redus semnificativ frecvența episoadelor anginoase și consumul de nitroglicerină comparativ cu efectul produs de fiecare medicament administrat singur (Kenmure și Scruton, 1979).

În terapia primară a anginei de efort, nifedipina pare să fie la fel de eficace ca izosorbiddinitratul (Kimura și colab., 1975). Administrată în doză de 10 mg × 3/zi, nifedipina a demonstrat efecte antianginoase mai puternice decît pentaeritritiltetranitratul (30 mg × 3/zi sau 80 mg × 2/zi)



Scanned with OKEN Scanner

(Maggi, 1975) sau decît dipiridamolul (75 mg × 3/zi) (Tapia și colab., 1976). La fel, verapamilul (80 mg × 3/zi) s-a arătat mai eficient decît practololul (100 mg × 3/zi) (Fagher și colab., 1977), iar în doză de 120 mg × 3/zi a avut un efect comparabil cu propranololul (100 mg × 3/zi) în ceea ce privește scăderea ratei episoadelor anginoase, a consumului de nitroglicerină, creșterea toleranței la efort fizic și ameliorarea subdenivelării ischemice a segmentului ST induse de efort (Livesley și colab., 1973).

**Angina variantă.** Există un consens unanim că spasmul coronarian constituie mecanismul patogenetic al anginei variante, sindrom caracterizat clinic prin durere toracică apărută spontan, asociată, pe ECG, cu supradenivelarea reversibilă a segmentului ST. La acești bolnavi, prezența vasospasmului a fost confirmată prin vizualizare directă angiocoronarografică și, indirect, prin scintigrafia perfuziei miocardului cu $^{201}Tl$.

Deoarece blocanții canalului de calciu au un puternic efect coronarodilatator, ei sînt folosiți ca medicație specifică în prevenirea sau combaterea episoadelor de ischemie miocardică tranzitorie ce caracterizează angina variantă.

Studii clinice confirmă eficiența deosebită a nifedipinei administrate în doză de 40—160 mg zilnic, oglindită prin amendarea crizelor dureroase spontane și a supradenivelării segmentului ST la peste 60 din pacienți (Antman și colab., 1980), prevenirea aritmiilor și a tulburărilor de conducere ventriculare severe ce însoțesc, uneori, episoadele de angină variantă (Heupler și Proudfit, 1979; Goldberg și colab., 1979).

Asocierea nifedipinei cu nitrați cu acțiune prelungită s-a dovedit mai eficace în combaterea coronarospasmului, decît folosirea lor separată (Muller și Gunther, 1978; Raizner și colab., 1980).

Rezultate încurajatoare au fost obținute în tratamentul acestui sindrom și cu verapamil, mai ales în cazurile care n-au răspuns corespunzător la tratamentul cu betablocante. Astfel, Freedman și colab. (1979) menționează că 59% dintre bolnavii refractari la betablocante, tratați timp de 8 luni cu verapamil per os în doză zilnică de 120—320 mg, au devenit asimptomatici, iar 29 % au prezentat o reducere substanțială a frecvenței episoadelor dureroase. În ceea ce privește diltiazemul și maleatul de perhexilină, rezultatele obținute în tratamentul anginei variante sînt promițătoare pentru primul medicament (Rosenthal și colab., 1980) și neconvingătoare pentru cel de-al doilea (Mizgala și colab., 1979).

**Angina instabilă.** Deși rolul blocanților canalului de calciu în angina instabilă este încă incomplet elucidat, studii clinice au demonstrat valoarea lor în terapia acestui sindrom. La bolnavi cu leziuni coronare obstructive fixe, cu dureri anginoase în repaus și modificări reversibile ale segmentului ST, administrarea nifedipinei 60—120 mg/zi sau verapamilului 480 mg/zi a redus semnificativ frecvența episoadelor ischemice spontane (Parodi și colab., 1979; Prevital și colab., 1980). Fără îndoială că la unii bolnavi cu angină instabilă și durere anginoasă în repaus, spasmul coronarian poate juca un rol determinant în mecanismul fiziopatologic al ischemiei, putînd fi prevenit prin tratament cu antagoniști ai calciului.

**Cardiopatia ischemică la bolnavii cu hipertensiune arterială.** Alterarea dinamicii calciului în celulele musculare netede din pereții vasculari constituie un factor important în patogeneza hipertensiunii arteriale (Zsoter și colab., 1977), creșterea concentrației intracelulare a $Ca^{2+}$ stimulînd tonusul musculaturii vasculare (Blaustein, 1977).

Blocanții canalului de calciu împiedică acumularea intracelulară a $Ca^{2+}$ și, ca urmare, determină un efect vasodilatator puternic, atît în teritoriul arterial coronar cît și în sectorul arterial periferic. Diminuarea rezistenței arteriolare coronare îmbunătățește fluxul sanguin și oferta de $O_2$ pentru miocard. Pe de altă parte, scăderea rezistenței vasculare periferice reduce presiunea sanguină sistolodiastolică, scade impedanța la ejecție (postsarcina) și, implicit, diminuează consumul de $O_2$ al miocardului. Prin urmare, la bolnavii hipertensivi cu CPI, terapia cu antagoniști ai calciului realizează un efect vascular benefic dublu : combate hipertensiunea arterială și crește fluxul coronar protejînd, astfel, miocardul de ischemie.

Studii clinice relatează că efectul hipopresor al blocanților canalului de calciu (nifedipina, verapamilul ) a fost cu atît mai marcat cu cît valorile TA înainte de tratament erau mai mari (Aoki și colab., 1978; Bartorelli și Guazzi, 1979).

Menționăm că nifedipina este folosită, pentru proprietățile sale hipotensoare, atît în tratamentul hipertensiunii arteriale cronice cît, mai ales, în tratamentul crizelor hipertensive maligne.

*Efecte ale administrării nifedipinei și verapamilului în infarctul miocardic experimental*

Cercetările lui Perez și colab. (1979) au arătat că, după ocluzia coronarei la cîine, nifedipina a crescut fluxul sanguin colateral în miocardul ischemic și a redus mărimea zonei de infarct, influențînd favorabil funcția ventriculară stîngă prin prevenirea creșterii presiunii enddiastolice și îmbunătățirea contracției peretelui ventricular ischemic. Într-un studiu similar, Hattori și colab. (1980) au constatat că, în anumite doze, nifedipina a ameliorat selectiv contracția miocardului ventricular ischemic, fără să producă efecte hemodinamice semnificative. În ceea ce privește reducerea dimensiunii infarctului, Selwin și colab. (1979) consideră că efectul nifedipinei se datorește, cel puțin parțial, vasodilatației periferice.

Verapamilul crește, de asemenea, fluxul sanguin coronar și micșorează dimensiunile zonei de necroză. Cercetările lui Da Luz și colab. (1980) au arătat că doze modeste (0,8 mg/kg), administrate în prima oră după ocluzia coronarei, au redus cu 25—75 % zona de necroză miocardică, fără să aibe un efect semnificativ asupra valorilor de reper ale frecvenței cardiace, presiunii enddiastolice ventriculare stîngi și ratei de creștere a presiunii intraventriculare stîngi. La doze mai mari (3,5 mg/kg), efectul de limitare a extinderii necrozei a fost mai accentuat, dar s-a însoțit de deprimarea inotropismului și apariția unor tulburări de conducere atrioventriculare (Reimer și colab., 1977).

### 5.2.5. ALTE MEDICAMENTE CU ACȚIUNE PROTECTOARE MIOCARDOCORONARIANĂ

Studii clinice controlate au demonstrat efectele favorabile ale unor substanțe cu structuri chimice variate asupra fluxului sanguin coronar și asupra metabolismului miocardic, fiind recomandate ca medicație de fond (sau asociate) în cardiopatia ischemică. Eficacitatea lor terapeutică s-ar datora, pe de o parte, efectului coronarodilatator (incert pentru unele substanțe), iar, pe de altă parte, comutării metabolismului miocardic pe



Scanned with OKEN Scanner

utilizarea preferențială a glucozei, substanță energogenetică pentru metabolizarea căreia este necesară o cantitate de oxigen de aproximativ 6 ori mai mică decît pentru catabolizarea acizilor grași.

În continuare, prezentăm date de patofarmacologie privind prenilamina, dipiridamolul, carbocromena și molsidomina, ultima influențînd indirect metabolismul miocardic, printr-un mecanism de acțiune asemănător nitraților.

*Prenilamina*, derivat difenilpropilaminic, acționează, în principal, prin „moderarea" activității vegetative simpatice, avînd efecte betablocante discrete. Estompează riposta catecolaminică din timpul efortului fizic și a stresului mental, produce bradicardie moderată și coronarodilatație. Efectele inotrop-pozitiv și de scădere a presiunii sanguine sistemice sînt minime.

Se pare că efectul relaxant asupra musculaturii arteriolare este consecința creșterii concentrației intracelulare a AMP-ului ciclic, ca urmare a inhibării fosfodiesterazei.

Prin scăderea nivelului noradrenalinei și serotoninei tisulare, influențează favorabil și circulația cerebrală. Deoarece efectele benefice în cardiopatia ischemică devin sesizabile la doze relativ mari (peste 180 mg/zi), prenilamina este folosită mai rar în practica clinică.

*Dipiridamolul*, derivat al pirimido-5,4-d-pirimidinei, este folosit, în special, ca medicație secundară în angina de efort, asociată tratamentului de bază cu betablocante, nitrați sau antagoniști de calciu.

Efectul coronarodilatator și antianginos, după administrare prelungită în doze mari (peste 250 mg/zi), este pus la îndoială de multe studii clinice (unele dintre acestea sînt trecute în revistă de Aronow, 1973). Cert rămîne, însă, efectul de inhibare a adezivității și agregării plachetare, pe baza căruia, administrat singur sau asociat (3 × 75 mg/zi) cu doze mici (sub 400 mg/zi) de aspirină, contribuie la reducerea ratei reinfarctizării și a letalității tardive. Nu se folosește în faza acută a infarctului miocardic.

*Carbocromena* este utilizată în toate formele de angină pectorală, precum și în infarctul miocardic acut, datorită, în primul rînd, efectului său coronarodilatator de lungă durată. Administrată oral în cure prelungite și în doze optime (225—300 mg/zi) îmbunătățește substanțial perfuzia și metabolismul miocardului ischemic, fapt reflectat în scăderea frecvenței crizelor anginoase și a consumului de nitroglicerină și în creșterea toleranței la efort fizic. În cazurile severe de angină instabilă și în faza acută a infarctului miocardic, se injectează intravenos, în mod obișnuit, 80 mg de două ori pe zi, timp de 7—10 zile, după care se continuă cu preparate orale. Administrarea carbocromenei în perfuzie continuă (2—4 mg/kg corp/oră), la bolnavi cu infarct miocardic acut, a produs efecte clinice și electrocardiografice favorabile (Karassi, 1979).

*Molsidomina*, compus mezoinonic, sintetizată în Japonia în 1969 și introdusă în terapia cardiopatiei ischemice, este o substanță vasodilatatoare cu acțiune prelungită. Studii experimentale (Takenada și colab., 1970) au demonstrat efectele sale de diminuare a presarcinii, postsarcinii și consumului de oxigen miocardic, similare nitraților.

La bolnavi cu angină pectorală, cu leziuni coronare stenotice importante confirmate coronarografic, molsidomina a determinat scăderea presiunii și volumului enddiastolic ventricular (Schweizer și colab., 1978) și reducerea consumului de oxigen miocardic cu aproximativ 24 % (Majid



Scanned with OKEN Scanner

și colab., 1980), iar la cei cu infarct miocardic acut scăderea presiunii arteriale și capilare pulmonare (Aptecar și colab., 1978).

După 2 și 6 săptămîni de tratament continuu cu molsidomină (per oral 2 mg × 3/zi), Kinoshita și colab. (1983) menționează creșterea toleranței la efort fizic și ameliorarea modificărilor ECG ischemice la un lot de bolnavi cu angină de efort stabilă.

### 5.2.6. BAZA RAȚIONALĂ A TRATAMENTULUI ANTICOAGULANT, ANTIAGREGANT ȘI TROMBOLITIC

Tromboza arterială ocupă azi un loc din ce în ce mai important în patologie, fiind implicată în mecanismul de producere a unor boli cu largă extindere în masă, cum ar fi ateroscleroza cu numeroasele sale localizări. Diferitele forme de tromboză (coronariană, cerebrală, renală) constituie principala cauză de deces după 40 ani, studiile referitoare atît la factorii patogenici ai trombozei, cît și la aplicarea unei terapii eficiente, justificîndu-se pe deplin.

În stadiul actual al resurselor terapeutice, în tratamentul cît și în prevenirea maladiei trombotice, există trei tipuri de droguri : anticoagulante [heparina și antivitaminele K (derivații cumarinici și indandionici)], antiagregante și trombolitice (fibrinolitice).

Derivații cumarinici (acenocumarolul, etilbiscumacetatul, bishidroxicumarina, warfarina) și antiagregantele au în special un efect preventiv, în timp ce heparina și tromboliticele sînt folosite cu precădere în scop curativ. În trombozele constituite sau pe cale de formare, administrarea acestor medicamente are caracter de urgență dar, în același timp, obligă la prudență și discernămînt. De aceea, multă vreme medicația anticoagulantă a fost considerată drept cea mai decepționantă și periculoasă terapie, atît prin riscul hemoragic cît, mai ales, prin lipsa sa de eficacitate în majoritatea cazurilor. Aceste inconveniente se datoresc în primul rînd faptului că, în mod greșit, în practica medicală a persistat ideea, potrivit căreia, există o singură medicație anticoagulantă, putîndu-se utiliza indiferent care din cele două tipuri de droguri care, de fapt, s-ar deosebi între ele numai prin modul de administrare și rapiditatea acțiunii lor, dar a căror eficacitate este comparabilă. Trebuie subliniat că acest mod de interpretare este inexact, cele două medicații anticoagulante — heparina și antivitaminele K — avînd particularități farmacodinamice proprii, mod de acțiune diferit, indicații și efecte terapeutice distincte.

Achizițiile în domeniul fiziopatologiei, biochimiei și farmacologiei au adus contribuții importante la interpretarea patogeniei trombozei, implicit privind utilizarea medicației antitrombotice.

Astfel, evaluarea acțiunii farmacologice a medicației anticoagulante poate fi făcută, în funcție de condițiile de utilizare, după cum urmează :

— terapia anticoagulantă diferențiată, dacă este aplicată în scop preventiv sau curativ ;

— terapia anticoagulantă „țintită", ce vizează mecanismul patogenic, fiind astfel diferită în tromboza arterială față de tromboza venoasă.

Mecanismul formării trombozelor este diferit în artere și în vene. Dacă în crearea unei stări trombotice, teoria lui Virchow, veche de peste un secol, își păstrează actualitatea, referitor la ierarhizarea ponderii factorilor trombogenici, ea trebuie, totuși, diferențiată. În cazul trombozei



Scanned with OKEN Scanner

venoase, factorii primordiali sînt cei hemodinamici : staza și hipercoagularea plasmatică. În privința constituirii trombozei arteriale, factorii parietali sînt determinanți (lezarea endoteliului vascular), hiperfuncția plachetară și factorul hemodinamic putînd, numai secundar, complica evoluția trombusului arterial, favorizînd transformarea trombusului plachetar în trombus mixt.

Endoteliul vascular indemn nu inițiază coagularea și nici adeziunea plachetelor. Această capacitate de „tromborezistență" se datorește prostaciclinei ($PGI_2$), cel mai puternic inhibitor al agregării plachetare, avînd și efecte vasodilatatoare remarcabile. Deși a fost identificată în numeroase țesuturi, celulele endoteliale vasculare s-au dovedit a fi cele mai active generatoare de prostaciclină (Mc Intyre și colab., 1978). $PGI_2$ endotelială, ca și cea plachetară, rezultă din endoperoxizii ciclici ($PGG_2$ și $PGH_2$) sub acțiunea prostaciclinsintetazei ; la rîndul lor, $PGG_2$ și $PGH_2$ rezultă din metabolizarea acidului arahidonic, în prezența ciclooxigenazei (fig. 5.7).

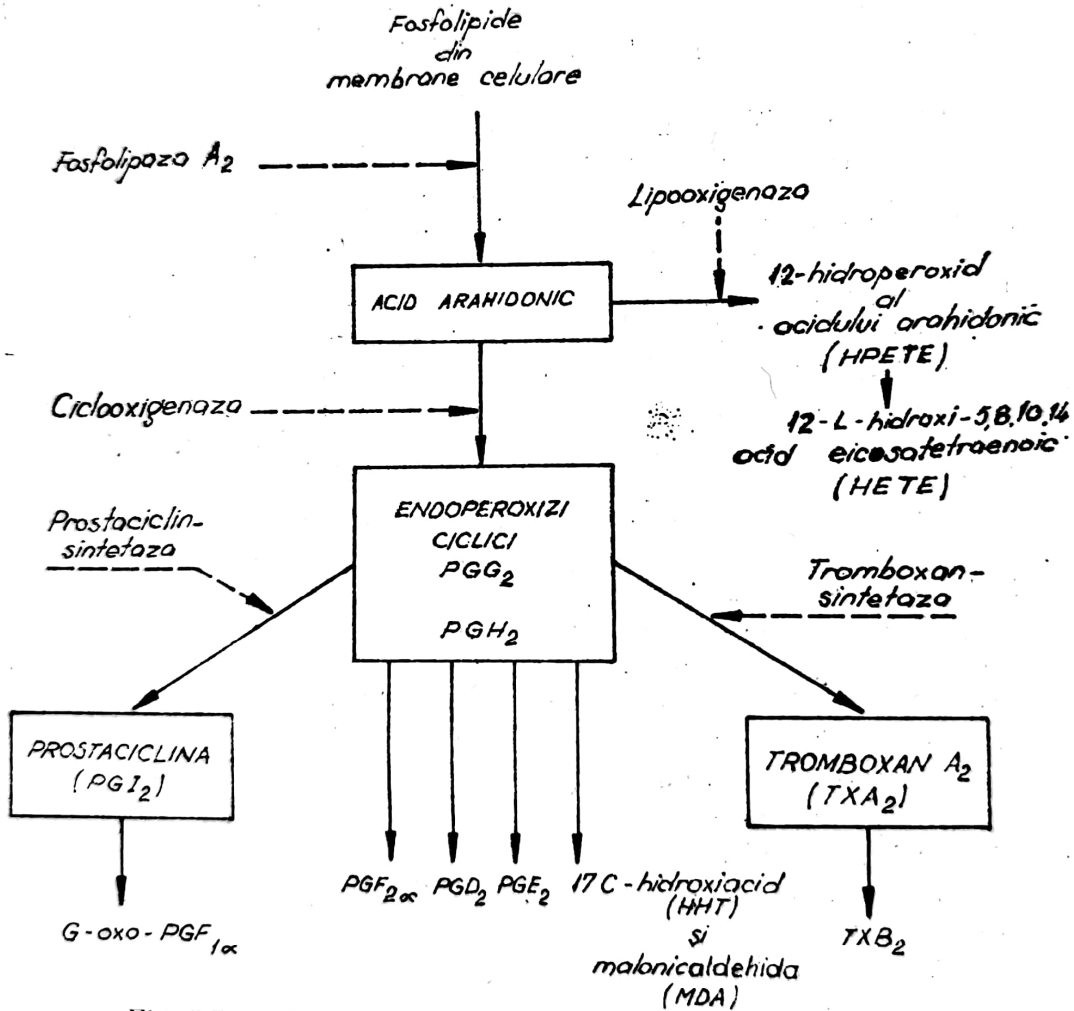



Fig. 5.7. — Căile de metabolizare ale acidului arahidonic.

Cînd endoteliul este lezat, plachetele aderă la colagenul subendotelial, formează conglomerate (procesul de aderare-agregare) și eliberează substanțe vasoactive (ADP, serotonină, prostaglandine etc.) dintre care tromboxanul $A_2$ ($TXA_2$) este cel mai puternic vasoconstrictor și agregant plachetar cunoscut. $TXA_2$ se formează tot din endoperoxizii ciclici, dar în prezența tromboxansintetazei.

Atît $PGI_2$ cît şi $TXA_2$ sînt instabili şi inactivaţi rapid în sînge. Ei acţionează diferit asupra adenilatciclazei. $PGI_2$ inhibă agregarea plachetară prin stimularea adenilatciclazei, rezultînd o creştere de AMP ciclic, concomitent cu scăderea ADP. $TXA_2$ inhibă adenilatciclaza, deci formarea de AMP ciclic, rezultînd o creştere a ADP plachetar (cu efecte proagregante puternice).

Prostaciclina poate fi sintetizată atît din precursorii săi, aflaţi în celulele endoteliale, cît şi din endoperoxizii ciclici eliberaţi din plachetele forţate de fluxul sanguin turbulent să se găsească într-o strînsă interacţiune unele cu altele în imediata apropiere a peretelui vascular. Acest fapt i-a determinat pe Moncada şi Vane (1979) să creadă în existenţa unei cooperări între plachete şi peretele vascular, prostaciclina astfel produsă prevenind agregarea ulterioară a plachetelor şi formarea trombusului. $PGI_2$ previne agregarea plachetelor la concentraţii mult mai mici decît cele necesare împiedicării aderării îor.

În condiţii fiziologice, există un echilibru dinamic între $PGI_2$ din peretele vascular şi $TXA_2$ din plachetele cre împiedică aderarea—agregarea plachetelor la peretele vascular normal, între tendinţele pro- şi antiagregante, echilibru ce este menţinut printr-un mecanism de feedback în care AMP ciclic are un rol reglator esenţial.

Diminuarea sintezei de prostaciclină datorită aterosclerozei poate juca un rol important în patogenia cardiopatiei ischemice (Tamura şi colab., 1983; D'Angelo şi colab., 1978). Menţionăm, totuşi, că în această privinţă nu există un consens, date recente (Fitzgerald şi colab., 1984) atestînd creşterea biosintezei de prostaciclină la bolnavii cu ateroscleroză severă.

În cardiopatia ischemică creşte nivelul $TXA_2$ eliberat prin agregarea plachetelor (Hirsh şi colab., 1981) care, prin efectul său coronaroconstrictor, adăugat obstrucţiei mecanice, diminuează transportul de oxigen, accentuînd ischemia miocardică. Hipoxia însăşi inhibă sinteza de $PGI_2$ (care e un proces oxidativ), iar acidoza tisulară locală o face mai puţin stabilă decît este la pH fiziologic. Plecînd de la acest lanţ de fenomene, Moschos şi colab. (1981) consideră că inhibarea sintezei de $TXA_2$ ar putea avea efecte favorabile în cardiopatia ischemică. În acest sens, folosirea în practica clinică a inhibitorilor specifici ai tromboxansintetazei ar putea avea perspective interesante, confirmate dealtfel de rezultatele primelor trialuri cu dazoxiben (Thaulow şi colab., 1984) şi OKY—046 (Hoshida şi colab., 1983).

Există posibilitatea apariţiei trombozei în absenţa iniţială a lezării endoteliului, prin microagregate plachetare sau embolii plachetare în zonele de mare turbulenţă, cu eliberarea din aceste agregate a unor substanţe ce modifică permeabilitatea vasculară şi determină astfel, secundar, lezarea endoteliului.

În iniţierea trombozei, lezarea endoteliului vascular şi aderarea plachetelor reprezintă o corelaţie funcţională de la cauză la efect, în sens dublu, lezarea favorizează adeziunea plachetelor, dar în acelaşi timp agregatele plachetare pot favoriza lezarea endoteliului.

Participarea trombocitului în geneza trombozei este demonstrată de :

— hiperfuncţia plachetară şi scurtarea duratei de viaţă a trombocitului, constatată în diferite forme de tromboză arterială, cît şi în afec-



Scanned with OKEN Scanner

ţiuni cu risc trombotic crescut, hiperfuncţie ce este strîns corelată cu frecvenţa tromboembolismului ;

— trombii plachetari care ocluzionează ramuri arteriale majore în organele vitale (inima sau creierul) şi care pot cauza ischemie, necroză sau moarte subită ;

— existenţa emboliilor plachetare circulante în circulaţia distală, unde pot produce complicaţii tromboembolice.

În tromboza venoasă rolul primordial revine factorului plasmatic, hipercoagularea ce se produce fie prin acumularea de material tromboplastic fie prin scăderea antitrombinelor naturale (mai ales antitrombină III) favorizînd tromboza venoasă, ca de exemplu în perioada postoperatoare, în arsuri extinse, sarcină etc.

Sînt cunoscute manifestările tromboembolice cu caracter familial (în deficienţa congenitală de antitrombină III), cît şi cele dobîndite după tratament îndelungat cu anticoncepţionale. Diminuarea fibrinolizei prin creşterea antiplasminelor, cît şi a factorului XIII favorizează dezvoltarea trombusului.

Staza asociată hipercoagulării produce concentrarea factorilor de coagulare şi favorizează lezarea endoteliului vascular prin anoxie.

Cunoaşterea mai aprofundată a relaţiilor multifuncţionale trombocit-tromboză a condus la o nouă orientare în terapia anticoagulantă şi antiagregantă a bolii trombotice.

*Terapia anticoagulantă*

Medicaţia anticoagulantă se grupează în două categorii de substanţe : heparina şi antivitaminele K (derivaţii cumarinici şi indandionici).

Se utilizează atît în scopul limitării extinderii leziunii miocardice, cît şi în scop profilactic. Datorită efectului său anticoagulant, heparina administrată în primele zile după instalarea trombozei coronariene acute îmbunătăţeşte apreciabil perfuzia miocardului ischemic şi reduce frecvenţa complicaţiilor tromboembolice. După cîteva zile, heparina se înlocuieşte cu anticoagulante orale (derivaţi cumarinici). Aplicarea tratamentului cu heparină în faza acută a infarctului miocardic se face individualizat.

Eficienţa utilizării administrării heparinei în combaterea trombozei arteriale este, în general, admisă, tratamentul de lungă durată este controversat, iar posibilitatea de a se preveni infarctele recurente nu este convingătoare.

Heparina interferează mecanismul coagulării la două niveluri interesînd, pe de o parte, formarea tromboplastinei endogene şi, pe de altă parte formarea trombinei.

Heparina împiedică transformarea fibrinogenului în fibrină prin potenţarea efectului antitrombinelor naturale. Efectul anticoagulant al heparinei necesită interacţiunea cu cofactorul său plasmatic (coheparină) care inhibă activitatea proteazică a trombinei, motiv pentru care cofactorul heparinic este numit şi antitrombină III. Heparina intensifică efectele antitrombinei III de inactivare a factorilor tromboplastinoformării : IXa, Xa, XIa şi XIIa. Deci, heparina, acţionînd atît antitrombinic cît şi antitromboplastinic, interferează fazele responsabile de producerea hipercoagulării, caracteristică farmacodinamică ce face din heparină singurul anticoagulant curativ.

Compuşii cumarinici şi indandionici, datorită similitudinii structurale cu vitamină K, blochează prin interferenţă sinteza hepatică a factori-



Scanned with OKEN Scanner

lor plasmatici II, VII, IX și X, dependentă de vitamina respectivă. Absorbția lor se realizează rapid și complet după administrare orală. Chiar și în momentul în care activitatea celor 4 factori plasmatici este deprimată în limite terapeutice, riscul trombozei nu este prevenit pentru că acești factori joacă un rol minim în patogenia trombozei și, deci, este o eroare a presupune că deprimînd complexul protrombinic dispare riscul hipercoagulării. De aceea, cu medicația cumarinică nu se poate realiza un tratament cauzal ci numai o compensare prin deficitul produs de anumiți factori responsabili de hipercoagulare, hiperactivitatea acelora care sînt cauza reală a hipercoagulării.

Echilibrul ce se stabilește este uneori foarte precar și, în același timp, sub influența a numeroși factori ce influențează metabolismul vitaminei K. De aceea, indicația terapiei cumarinice este rezervată tratamentului preventiv și *nu* curativ în boala tromboembolică.

*Terapia fibrinolitică*

Fibrinoliticele sînt droguri care activează direct sau indirect plasminogenul, transformîndu-l în plasmină, agent responsabil de fibrinoliza fiziologică. Streptokinaza (STK) este un activator indirect al sistemului fibrinolitic. După administrare, STK se combină cu plasminogenul într-un raport echimolar, formînd un complex activator. Acest complex (STK-plasminogen) activează apoi mecanismul fibrinolitic prin conversia plasminogenului liber în plasmină. Pe măsură ce procesul continuă, complexul STK-plasminogen este transformat gradat în STK-plasmină care, de asemenea, poate activa și converti plasminogenul în plasmină. Urokinaza, spre deosebire de STK, este un activator direct al plasminogenului, fiind astfel capabilă să inițieze fibrinoliza.

Legarea plasminei de fibrină blochează locul de legare cu antiplasminele, activitatea proteolitică a plasminei păstrîndu-se integral (Urseanu și Voicu, 1983). În terapeutică se utilizează două categorii de droguri cu efect demonstrat în trombozele acute și anume fibrinoliticele naturale (streptokinaza și urokinaza), administrate în scop curativ, și fibrinoliticele sintetice, folosite în special în scop preventiv.

În tromboza acută coronariană, pentru o eficiență terapeutică maximă, dozele de streptokinază sau urokinază variază în funcție de calea de administrare (intracoronară sau intravenoasă). În scopul menținerii unei plasminemii crescute, anumite protocoale mai noi (Ganz și colab., 1983) prevăd administrarea concomitentă a streptokinazei cu plasmina (de exemplu, preparatul Thrombolysin conține streptokinază și plasmină într-un raport de 1:2). Anumite detalii privind strategia administrării terapiei trombolitice enzimatice sînt incluse în subcapitolul 5.2.6.

Anticoagulantele clasice influențează mai puțin evoluția trombusului plachetar, pentru că atît heparina cît și cumarinicele nu inhibă nici adeziunea plachetelor de endoteliu, nici agregarea lor.

*Terapia antiagregantă*

Este justificată în tratamentul preventiv al trombozei arteriale prin două argumente :

— recunoașterea rolului primordial pe care îl joacă trombocitul în geneza trombusului alb și, deci, implicit, inhibarea funcției trombocitului ar putea contribui la prevenirea formării trombusului ;



Scanned with OKEN Scanner

— demonstrarea în diferite forme de tromboză arterială a unei hiperfuncții plachetare și a unei scurtări a duratei de viață prin consum crescut, ambele fiind normalizate prin medicația antiagregantă ce realizează în acest fel și o diminuare a frecvenței complicațiilor tromboembolice.

Medicamentele care inhibă funcția plachetară și formarea trombusului se împart în patru grupe, după cum inhibă metabolismul acidului arahidonic, influențează nivelul de AMP ciclic plachetar, inhibă formarea trombusului și, respectiv, inhibă funcția plachetară, dar acționează mai puțin direct asupra mecanismului trombozei.

a) În grupa medicamentelor care inhibă metabolismul acidului arahidonic se disting, în funcție de sediul acțiunii, următoarele subgrupe :

— inhibitorii fosfolipazelor : mepacrina și antiinflamatoarele steroidice (metilprednisolonul etc.) ;

— inhibitorii ciclooxigenazei : acidul acetilsalicilic și drogurile *aspirin-like* (indometacin, fenilbutazona, sulfinpirazona etc.) ;

— inhibitorii specifici ai tromboxansintetazei : dazoxiben, OKY-046.

Medicamentele din subgrupa a doua, inhibînd ciclooxigenaza, reduc substanțial producția de endoperoxizi ciclici ($PGG_2$ și $PGH_2$), atît din plachete cît și din celulele endoteliale ale peretelui vascular și, implicit, sinteza de prostaciclină și de tromboxan $A_2$. Se pare însă, că sinteza $PGI_2$ din celulele endoteliale este mult mai puțin influențată decît cea a $TXA_2$ din plachete, rezultînd astfel un nou echilibru, în favoarea factorilor antiagreganți.

Recent au fost publicate primele date ale trialurilor efectuate cu inhibitori specifici ai tromboxansintetazei. Astfel, Thaulow și colab. (1984), studiind comparativ efectele dazoxibenului și ale aspirinei asupra unor bolnavi cu cardiopatie ischemică, au constatat că dazoxibenul are un efect favorabil net asupra ischemiei miocardice, apreciat prin modificările concentrației lactatului din aortă și sinusul coronar și prin reducerea denivelării segmentului ST. Autorii consideră că acest efect, neobservat și după aspirină, s-ar datora ameliorării fluxului sanguin coronar spre regiunile hipoperfuzate ale miocardului, ca urmare a efectului coronarodilatator al prostaciclinei prezervate prin inhibarea sintezei de tromboxan $A_2$. Plecînd de la premisa că $TXA_2$, prin efectele sale coronarospastice, ar putea avea un anumit rol în patogeneza anginei instabile, Hoshida și colab. (1983) au administrat unui lot de astfel de bolnavi medicamentul OKY-046 (inhibitor specific al $TXA_2$-sintetazei) și au observat la 70% din aceștia o scădere marcată a frecvenței acceselor anginoase, precum și concentrații plasmatice mai reduse ale $TXB_2$ (metabolitul $TXA_2$) în cursul perioadelor neanginoase.

b) În această grupă sînt incluse medicamentele care, crescînd nivelul de AMP ciclic plachetar, au proprietăți antiagregante. Dintre acestea menționăm unele prostaglandine (prostaciclina și $PGE_1$) și inhibitorii fosfodiesterazei (dipiridamolul, metilxantinele — teofilina și cofeina —, papaverina).

Unii autori menționează că administrarea prostaciclinei, în perfuzie intravenoasă (6—10 ng/kg corp/min) la bolnavii cu cardiopatie ischemică, are efecte benefice asupra condiției funcționale miocardocoronariene producînd ameliorarea distribuției anormale a fluxului sanguin miocardic (Naka și colab., 1983), dilatarea segmentelor arteriale coronare cu grad de stenoză sub 90% și reducerea postsarcinii (Iwahana și colab., 1983) și

dispariția promptă a spasmului coronar indus de ergonovină (Tamura și colab., 1983).

c) Din grupa medicamentelor care inhibă formarea trombusului fac parte anticoagulantele orale (antivitaminele K) și heparina, despre ale căror mecanisme de acțiune și efecte s-a amintit anterior.

d) Din grupa medicamentelor ce pot inhiba funcția plachetară și mecanismul trombozei fac parte propranololul, clofibratul, unii compuși fenotiazinici, antidepresivele triciclice, ticlopidina.

Introdusă mai nou în terapeutică, ticlopidina este utilizată în multiple trialuri a căror rezultate de început sînt promițătoare. Efectul antiagregant se pare că se obține datorită creșterii nivelului $PGI_2$. Prin administrarea unei doze unice (Orha, 1984), trombocitele nu s-au mai consumat, numărul lor a crescut și agregatele au dispărut.

Deși multe droguri au efecte inhibitoare asupra funcțiilor plachetare, nici unul nu se adresează întregului mecanism. Cele mai utilizate medicamente antiagregante în terapeutică sînt: aspirina, dipiridamolul și sulfinpirazona.

*Aspirina* își exercită efectul antiagregant plachetar datorită inhibării ireversibile a ciclooxigenazei, prin acetilarea acesteia la nivelul locusurilor sale active. Ea blochează, în acest mod, sinteza prostaciclinei atît în celulele endoteliale cît și în plachete, precum și sinteza tromboxanului $A_2$; totuși ciclooxigenaza plachetară este mai sensibilă la acțiunea aspirinei decît cea din peretele vascular, la care durata inhibiției este mai scurtă. Massotti și colab. (1979) apreciază că, pentru a inhiba timp de 3 zile ciclooxigenaza plachetară, sînt necesare 3,5 mg aspirină/kg corp, în timp ce pentru inhibarea ciclooxigenazei endoteliale sînt necesare 5—8 mg/kg corp, efectul avînd o durată doar de o zi. Efectul inhibitor asupra biosintezei $PGI_2$ și $TXA_2$ din plachete durează 7—10 zile, adică tot atît de mult cît supraviețuirea plachetelor. De aceea, refacerea agregabilității trombocitare se produce odată cu „reînnoirea" trombocitelor circulante, o singură doză terapeutică de aspirină (circa 350 mg) avînd efect antiagregant timp de cel puțin 5—7 zile. Menționăm că această inhibiție de lungă durată se observă *numai* la aspirină, efectul drogurilor *aspirin-like* avînd o durată mult mai scurtă.

*Dipiridamolul* și ceilalți agenți inhibitori ai fosfodiesterazei, prezervînd AMP-ul ciclic, potențează efectul antiagregant al prostaciclinei dependent de concentrația acesteia în plachete. Se pare că eficiența antitrombotică a dipiridamolului este optimizată prin asocierea sa cu aspirina (Frackowiak, 1984).

*Sulfinpirazona* (Anturan) inhibă reversibil ciclooxigenaza și prelungește viața plachetelor. Efectul inhibitor se manifestă în special asupra biosintezei tromboxanului $A_2$. Administrat pe cale orală în doză de 800 mg/zi timp de 3 săptămîni, Anturanul nu a influențat sinteza de prostaciclină modificînd echilibrul dintre $TXA_2$ și $PGI_2$ în favoarea acțiunii antiagregante, vasodilatatoare, a $PGI_2$ (Viinikka și colab., 1982).

Cercetările lui Lorentz și colab. (1981) au arătat că, de-abia după a 4-a zi de tratament, nivelul $TXA_2$ scade semnificativ. Într-un studiu multicentric italian (1982) se consemnează că tratamentul îndelungat (12—48 luni) cu Anturan, aplicat bolnavilor cu infarct miocardic în atecedente, a redus cu 56% rata reinfarctizării și a scăzut semnificativ frecvența accidentelor tromboembolice, inclusiv a deceselor subite.



Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele convingătoare publicate pînă în prezent recomandă folosirea tratamentului cu sulfinpirazonă în prevenirea secundară a infarctului miocardic.

### 5.2.7. ANGIOPLASTIA CORONARĂ TRANSLUMINALĂ

În 1964, Dotter și Judkins au introdus, cu rezultate remarcabile, angioplastia (dilatația) transluminală ca procedeu terapeutic în unele obstrucții aterosclerotice ale arterei femurale. Ulterior, prin perfecționarea continuă a tehnicilor de cateterism și prin experimentarea unor catetere noi, adaptate condițiilor anatomice și funcționale ale arborelui coronar, a devenit posibilă aplicarea acestui procedeu în unele cazuri de patologie miocardocoronariană. Din 1977, de cînd Grüntzig a efectuat pentru prima oară la om angioplastia coronară transluminală percutană (PTCA)*, acest procedeu invaziv, dar nechirurgical, pentru ameliorarea ischemiei miocardice regionale din coronaropatii, se folosește din ce în ce mai frecvent.

**Selecția bolnavilor. Indicațiile și contraindicațiile PTCA.** Pacientul candidat pentru PTCA este selecționat după următoarele criterii anatomice clinice și funcționale (Grüntzig, 1978 ; Myler, 1983) :

— leziune stenotică semnificativă (reducerea lumenului $\geqslant 75\%$), accesibilă (vizibilă la coronarografie) și compresibilă ;

— angină pectorală cu debut recent (sub 1 an), refractară la terapia medicamentoasă ;

— funcție ventriculară stîngă satisfăcătoare ;

— anomalii reversibile ale chineticii parietale ventriculare regionale.

Accesibilitatea și șansele de succes sînt reduse cînd leziunea este prezentă pe un vas cu traiect sinuos, cu unghiuri ascuțite sau la bifurcația acestuia. Pentru ca să fie dilatată cu succes, leziunea stenotică trebuie să fie subtotală, relativ concentrică și să nu depășească lungimea de 2 cm. Chiar atunci cînd leziunea stenotică face dificilă dilatarea, o creștere mică a diametrului vasului poate avea, totuși, un efect terapeutic remarcabil cunoscînd relația conform căreia fluxul printr-un vas este funcție de $r^4$ (legea lui Bernoulli).

Cu toate că cei mai indicați pentru acest procedeu terapeutic sînt bolnavii cu stenoză univasculară, pot beneficia de PTCA și cei cu leziuni stenotice semnificative pe două ramuri coronare. În plus, pot deveni candidați pentru PTCA și unii bolnavi tratați anterior chirurgical (bypass aortocoronarian).

În ultimii ani s-a încercat în tratamentul infarctului miocardic acut dilatarea coronară transluminală asociată cu perfuzarea intracoronară a streptokinazei, în cazul în care administrarea intracoronară inițială a terapiei trombolitice nu a avut succes (Rentrop, 1983 ; Mathey și colab., 1984).

PTCA este contraindicată la bolnavii cu leziuni calcifiate, în asemenea măsură încît aplicarea procedeului nu ar putea ameliora semnificativ diametrul luminal coronar și gradientul presional transstenotic. De regulă, din această categorie fac parte indivizi vîrstnici, cu antecedente anginoase de mai mult ani.

Sînt semnalate, de asemenea, cazuri cu leziuni fibroase dense, necalcifiate, nerezolvabile prin PTCA datorită necompresibilității peretelui coronar stenozat.

---

* PTCA = *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty* (engl).

Pentru evaluarea statusului anatomofuncțional miocardocoronarian al bolnavului candidat pentru PTCA, Myler (1983) propune următorul protocol de investigații :

— *neinvazive* :
  — ecocardiograma
  — testarea ECG la efort (pe covor rulant sau cicloergometru)
  — evaluarea perfuziei miocardice cu $Tl^{201}$ în timpul probei de efort
  — explorarea cineticii parietale ventriculare (globală și segmentară) cu metode radionucleare;
— *invazive* :
  — cateterizarea inimii drepte și stîngi
  — ventriculografie stîngă în proiecție OAS la 30° și 60°
  — angiografie coronară selectivă.

Bolnavii selecționați ce urmează a fi supuși angioplastiei vor fi informați în detaliu asupra procedeului, șanselor de reușită și complicațiilor posibile pentru obținerea, în final, a consimțămîntului.

**Aspecte tehnice ale PTCA.** În centrele specializate, pentru efectuarea PTCA se folosește cateterul cu balonaș tip Grüntzig Delica TM sau sistemul de dilatare vasculară tip Simpson-Robert TM, abordarea coronarelor efectuîndu-se conform tehnicii descrise de Judkins sau Sones.

Sistemul Simpson-Robert diferă de cel al lui Grüntzig prin aceea că folosește, în interiorul cateterului de dilatare cu balonaș, o sîrmă de ghidaj cu vîrf flexibil cu diametrul de 0,46 mm care traversează prima segmentul coronar stenozat permițînd, apoi, înaintarea și plasarea cu mai multă siguranță a balonașului la nivelul respectiv. În plus, diametrul balonașului a fost redus la 1,04 mm, făcînd posibilă folosirea lui în zone cu leziuni stenotice severe. Sistemul are conectat un regulator-indicator de presiune, cu ajutorul căruia balonașul cateterului poate fi umflat și dezumflat rapid.

**Pregătirea bolnavului. Protocolul desfășurării PTCA.** Cu 48 de ore înaintea intervenției, Shimizu și colab. (1984) administrează bolnavilor acid acetilsalicilic 0,6—1,2 g/zi și dipiridamol 150 mg/zi. Alți autori recomandă, în locul acidului acetilsalicilic, instituirea unui tratament antiagregant plachetar cu sulfinpirazonă (Anturan) în doze de 200 mg × 4 ori/zi, pe care îl mențin încă 6 luni după efectuarea PTCA (David și colab., 1982).

După plasarea cateterului în coronara stenozată, pentru combaterea spasmului se perfuzează intracoronar izosorbiddinitrat (5 mg) și se administrează nitroglicerină sublingual.

Angioplastia coronară transluminală se desfășoară conform următorului protocol (Grüntzig, 1978) :

Prima umflare a balonașului se face la 4 atm, timp de 10—15 sec. În timpul dilatărilor ulterioare, se crește treptat presiunea la 4—6 atm, nedepășindu-se durata de 15 sec. În cazurile în care sînt necesare mai multe dilatări, se umflă balonașul la presiunea de 6 atm, durata crescînd treptat pînă la 25 sec.

Într-un studiu comparativ, Meier și colab. (1984) arată că folosirea unor presiuni superioare de dilatare (8,5—10,5 atm) nu a modificat semnificativ rata succesului primar, frecvența complicațiilor și gradul stenozei reziduale; în schimb, gradientul presional transstenotic a fost semnificativ



Scanned with OKEN Scanner

mai mic la acești pacienți față de cei la care s-au folosit presiuni între 6 și 8 atmosfere.

În timpul PTCA, David și colab. (1982) recomandă administrarea nitroglicerinei (10—30 μg/min) în perfuzie intravenoasă. Pentru micșorarea riscului apariției unor complicații cardiace majore, intervențiile de angioplastie coronară se efectuează cu *pacemaker* temporar, în condițiile de protecție circulatoare (contrapulsație cu balon intraaortic), echipa medico-chirurgicală fiind pregătită în orice moment pentru o eventuală operație de bypass aortocoronarian.

**Evaluarea succesului după PTCA** se face după un criteriu angiografic (creșterea cu peste 20% a diametrului intern al vasului dilatat) și după unul hemodinamic (scăderea cu peste 50% a gradientului presional transstenotic).

Ca parametru funcțional adițional în aprecierea succesului, se folosește și capacitatea aerobă de efort fizic oglindită prin valoarea $\dot{V}O_2max$, în comparație cu cea dinaintea PTCA (Grüntzig și colab., 1979).

Succesul primar depinde în mare măsură de selecția riguroasă a bolnavilor, de calitatea echipamentului tehnic, precum și de experiența și competența echipei medicochirurgicale implicate în pregătirea și efectuarea PTCA.

În statistica lui Grüntzig, publicată de Meier și Grüntzig (1984), se poate observa creșterea continuă, de la an la an, a ratei succesului la bolnavii supuși pentru prima oară angioplastiei coronare transluminale.

Cu acest procedeu, Shimizu și colab. (1984) au înregistrat un succes primar în 82% din cazuri.

| Anul | Nr. bolnavi | Succes primar (%) |
|---|---|---|
| 1978 | 30 | 63 |
| 1979 | 58 | 79 |
| 1980 | 103 | 87 |
| 1981 | 368 | 88 |
| 1982 | 678 | 91 |
| 1983 | 1234 | 94 |

**Urmărirea evoluției bolnavilor după anginoplastie.** În primele 24 de ore de la intervenție, bolnavul este monitorizat ECG și se prelevează sînge (la 6 și 24 ore) pentru determinarea activității enzimatice serice (CK, CK—MB, transaminaza glutamicoxalică, lactatdehidrogenaza).

La 14 zile, 3, 6 și 9 luni după PTCA se efectuează :

— testarea ECG la efort

— evaluarea perfuziei miocardice în efort cu $Tl^{201}$.

În plus, la 6 și 9 luni după PTCA se efectuează :

— ventriculografia stîngă și cineangiocoronarografia

— evaluarea cineticii peretelui ventricular cu metode radionucleare.

Cei suspecți de stenoză recidivată vor fi pregătiți pentru o nouă angioplastie.

La un an după PTCA se practică :

— cineangiocoronarografia

— evaluarea perfuziei miocardice în efort cu $Tl^{201}$.

**Insuccesul și complicațiile PTCA.** În general, selecția neriguroasă a bolnavilor, unii factori tehnici și/ sau anatomici reprezintă principalele cauze ale insuccesului.



Scanned with OKEN Scanner

Cînd leziunea stenozantă este într-atît de marcată încît cateterul cu balonaș nu poate traversa segmentul coronar respectiv, este mai prudent ca manevra de ghidaj a acestuia să fie întreruptă.

În cazul ruperii sau secționării vasului este indicată intervenția chirurgicală de urgență. Infarctul miocardic acut apărut în timpul PTCA necesită tratament medical intensiv.

**Prognostic.** Restenozarea vasului coronar după angioplastie a fost semnalată la 10% din cazuri (Myler, 1983), procentul raportat de alți autori (Shimizu și colab., 1984; Meier și Grüntzig, 1984) fiind mai mare (între 15 și 30%). În final, rata succesului a fost ameliorată deoarece majoritatea bolnavilor au fost redilatați, coronarografia și celelalte explorări funcționale confirmînd reușita intervenției.

*Rata mortalității* la un an după PTCA a fost cvasiidentică (0,4%) cu cea după bypass aortocoronarian (0,5—1%).

### 5.2.8. REVASCULARIZAREA CHIRURGICALĂ A MIOCARDULUI

La unele categorii de bolnavi, revascularizarea chirurgicală a miocardului constituie unica posibilitate de tratament ce le oferă șansa potențială de prelungire a vieții și reintegrarea utilă în mediul social. Metoda este larg aplicată astăzi, iar majoritatea studiilor statistice care analizează rezultatele postoperatoare pe perioade ce nu depășesc 5 ani scot în evidență eficacitatea ei, îndeosebi în cazul bolnavilor cu stenoze semnificative pe două sau trei vase coronare.

**Selecția bolnavilor. Indicații și contraindicații.** În aprecierea indicației operatoare, se iau în considerație datele clinice (simptome, date fizice) și cele anatomofuncționale miocardocoronariene obiectivate prin investigații specifice (ECG în repaus și efort, cineangiocoronarografia selectivă, ventriculografia stîngă, aprecierea cineticii parietale ventriculare cu $Tc^{99m}$, evaluarea perfuziei miocardice în repaus și efort cu $Tl^{201}$ etc.), precum și alți factori ca : vîrsta, ocupația, bolile asociate etc.

După Pop D. Popa (1982), tratamentul chirurgical are următoarele *indicații* majore :

— angina instabilă invalidantă (angine repetitive agravate, crize anginoase prelungite fără modificări enzimatice și ECG indicative de necroză) care nu se stabilizează la tratamentul medical ;

— angina instabilă cu tulburări hemodinamice grave (sindrom intermediar), în care pericolul infarctului este iminent ;

— infarctul miocardic acut cu tulburări hemodinamice grave (șoc cardiogen, anevrism mare acut) ;

— cardiopatia ischemică cu aritmii intratabile și amenințătoare (ventriculare) ;

— angina postinfarct miocardic, intratabilă medical.

Revascularizarea chirurgicală este justificată în cazurile în care leziunea stenotică reduce lumenul vasului cu mai mult de 70—75%, este localizată în porțiunea proximală sau medie a uneia sau mai multor ramuri coronare și la care PTCA (dacă a fost efectuată) nu a ameliorat sensibil suferința miocardică.

În valvulopatiile mitrale sau aortice asociate cu leziuni obstructive coronare severe (evidențiate coronarografic), odată cu înlocuirea valvulei se recomandă și efectuarea pontajului aortocoronarian.



Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul chirurgical este *contraindicat* în cardiopatiile cu asinergie parietală importantă şi reducere marcată a funcţiei miocardului ventricular restant (FE sub 0,20), în coronaropatiile cu leziuni aterosclerotice obstructive multiple, difuze, care interesează şi ramificaţiile coronare distale, precum şi în alte boli în care actul operator este prea riscant pentru bolnav (insuficienţa cardiacă congestivă cu ventricul stîng global hipochinetic, diabetul zaharat grav, insuficienţa renală cronică severă etc.).

**Obiectivele** principale ale tratamentului chirurgical constă în: dispariţia durerii anginoase, prevenirea apariţiei sau recurenţei infarctului miocardic şi prelungirea vieţii utile.

**Procedeele chirurgicale** de reperfuzare-revascularizare utilizate astăzi rezolvă doar parţial suferinţa miocardocoronariană. La bolnavii cu ateroscleroză coronariană avansată, cu leziuni stenotice care necesită un bypass aortocoronarian multiplu, actul chirurgical poate avea efecte benefice imediate salutare, dar nu poate opri şi nici preveni progresiunea procesului ateromatos.

Cercetări recente (Cashin şi colab., 1984) atestă că procesul de ateroscleroză continuă la nivelul vasului cu grefon chiar mai accelerat decît la celelalte vase coronare.

Cu toate că procedeele chirurgicale indirecte de creştere a debitului sanguin coronar sînt foarte rar practicate astăzi, amintim că tratamentul chirurgical al cardiopatiei ischemice a început prin denervarea simpaticului cardiac, realizată de Thoma Ionescu în 1916.

Procedeul direct de incizie şi extragere a trombusului ocluziv endocoronar (trombendarterectomia), folosit în special la bolnavii cu leziuni stenotice singulare (tronculare sau pe porţiunea proximală a unei ramuri coronare principale), ca şi bypass-ul aortocoronarian (cu grefă autoloagă de safenă internă sau mamară internă), au îmbunătăţit mult prognosticul şi durata supravieţuirii bolnavilor, cu precădere la cei cu ocluzie semnificativă a două sau trei vase coronare.

Contrapulsaţia cu balon intraaortic a asigurat, în toate cazurile, o protecţie utilă a circulaţiei miocardice influenţînd favorabil evoluţia postoperatoare a acestor bolnavi.

Datele publicate în ultimii 10 ani confirmă faptul că rata succesului a crescut paralel cu ameliorarea tehnicilor operatoare, respectarea unor criterii riguroase de selecţie a bolnavilor, creşterea competenţei (experienţei acumulate) a echipelor chirurgicale şi acordarea unei îngrijiri peri-operatoare foarte atente a bolnavilor.

**Complicaţiile postoperatoare** *imediate* sînt cele observate în mod obişnuit, la operaţiile pe cord deschis, şi anume: hemoragia (sîngerările mai mari de 100 ml/oră necesită un tratament corectiv imediat), aritmiile, hiper- sau hipotensiunea, infecţiile, emboliile pulmonare etc. (Pop D. Popa, 1982).

Dintre complicaţiile *tardive*, obliterarea bypass-ului la un an după operaţie s-a semnalat la circa 10—20% din bolnavi. În cazul în care permeabilizarea grefonului (prin perfuzie cu streptokinază sau urokinază) nu a avut succes, s-a procedat la o nouă intervenţie chirurgicală.

Actualmente, riscul infarctului miocardic postoperator şi recurenţa anuală a anginei sînt mai mici de 4%.

Într-un studiu retrospectiv pe 11 ani publicat în 1984 de *The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Group* se menţionează că, dintre bolnavii cu angină stabilă care au supravieţuit



Scanned with OKEN Scanner

operației, acei cu risc mare de letalitate au beneficiat semnificativ de tratamentul chirurgical (bypass AC), dar, dincolo de 7 ani, beneficiul de supraviețuire al acestora a diminuat progresiv.

*Mortalitatea* perioperatoare (la 30 de zile) este în scădere, în unele centre situîndu-se la valori de sub 1% (Myler, 1983; Rahimtoola, cit. de Oprian și Pogăceanu, 1983), un procent mai mare înregistrîndu-se la bolnavii cu funcție ventriculară stîngă alterată.

În ultimii ani, se argumentează din ce în ce mai mult oportunitatea bypass-ului chirurgical preventiv la bolnavii cu stenoze coronariene multiple. Acest procedeu de revascularizare completă a miocardului, indicat numai persoanelor sub 50 de ani, ar prelungi durata supraviețuirii prin micșorarea riscului apariției sau recurenței infarctului miocardic și reducerea ratei morții subite.

### 5.2.9. ANTRENAMENTUL FIZIC

Recuperarea (reabilitarea sau readaptarea) bolnavilor cardiovasculari a fost definită de către un comitet de experți ai OMS, în 1964, ca suma activităților care au drept scop să asigure condiția optimă fizică, mentală (neuropsihică) și socială (socioeconomică) a bolnavilor cardiaci astfel încît aceștia să-și recîștige cît mai repede posibil locul în societate și să-și reia activitatea normală.

Timp de o lungă perioadă de timp, metodologia recuperării în bolile cardiovasculare s-a redus doar la antrenamentul fizic. Treptat și-a făcut loc conceptul de recuperare comprehensivă, în care antrenamentul fizic reprezintă doar una din modalitățile terapeutice, încadrate în măsurile de prevenire secundară și de asistență medicală complexă a bolnavilor coronarieni. Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că activitatea fizică și capacitatea fizică (de efort) au o importanță crucială atît în determinarea stării de sănătate cît și în definirea principalelor boli cardiovasculare (OMS, 1969; OMS 1971; Orha 1974; Denolin 1979).

Numeroase studii anatomopatologice sau observații clinice, completate în ultimele două decenii cu vaste cercetări epidemiologice, au documentat ponderea și impactul pe care îl are activitatea fizică în determinismul aterosclerozei și hipertensiunii arteriale și, mai ales, în cele mai frecvent întîlnite manifestări clinice ale acestora, cum sînt cardiopatia ischemică — îndeosebi infarctul miocardic și angina pectorală —, insuficiența circulatorie cerebrală acută, manifestările periferice ale aterosclerozei etc.

Pe de altă parte, o serie de cercetări de fiziologie experimentală și clinică, precum și studii clinice complexe, au aprofundat și elucidat, cel puțin în parte, efectele și implicațiile pe care activitatea fizică sistematică (antrenamentul fizic) le au în condiționarea funcțională și capacitatea de adaptare a aparatului cardiovascular atît la omul sănătos, cît și la bolnavii cardiovasculari.

Baza fiziologică pentru antrenamentul fizic rezidă în două efecte principale pe care le are condiționarea fizică prin efort. Unul este reprezentat de creșterea capacității și rezistenței la efort care rezultă din creșterea puterii funcționale aerobe sau a consumului maxim de oxigen ($\dot{V}O_2$ max); al doilea efect constă în munca mai economică a inimii și vaselor (frecvență cardiacă mai scăzută), precum și în costul energetic mai scăzut pentru același efort efectuat.



Scanned with OKEN Scanner

*Limita fiziologică a efortului fizic*
(consumul maxim de oxigen)

Cercetările de fiziologie a efortului au stabilit că limita metabolică a efortului fizic, la persoanele sănătoase, este definită de puterea aerobă funcțională, respectiv de $\dot{V}O_2$ max, glicoliza anaerobă fiind practic neglijată. Atingerea lui $\dot{V}O_2$ max necesită angajarea în exerciții fizice ritmice (dinamice) a unor largi grupe musculare scheletice, începînd cu o intensitate scăzută, de încălzire *(warm-up)* și crescînd progresiv în intensitate într-o perioadă relativ scurtă de timp.

În mod normal, $\dot{V}O_2$ max variază direct proporțional cu greutatea corporală, respectiv cu masa musculară și cu vîrsta, crește treptat din copilărie spre adolescență atingînd un maximum la 20—25 de ani după care descrește treptat la vîrsta adultă și înaintată. Este de obicei mai mare la bărbați decît la femei, cu aproximativ 20—30% și, în general, este proporțional cu nivelul activității fizice obișnuite, ocupaționale sau recreaționale; $\dot{V}O_2$ max scade prin inactivitate și crește după antrenament fizic (Hollmann, 1963; OMS, 1969; Lange-Andersen, 1971 și 1978; Widimski și Staz, 1977, König și Denolin, 1979).

Semnificația fiziologică a $\dot{V}O_2$ max este aceea că:

— definește funcțional puterea aerobă;

— reprezintă produsul dintre debitul cardiac și diferența arteriovenoasă maximă în oxigen (fig. 5.8);

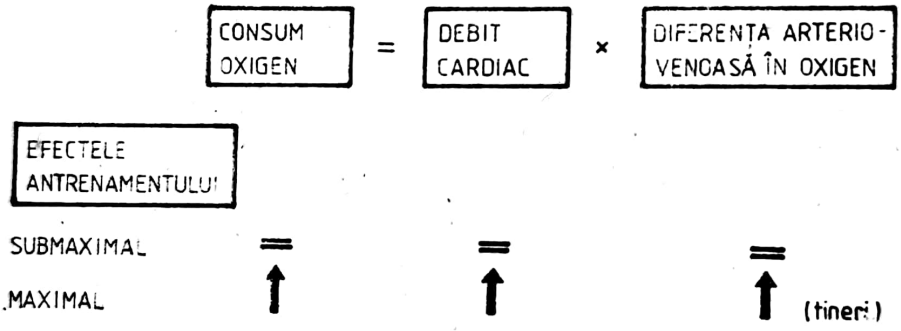



Fig. 5.8. — Efectele antrenamentului fizic asupra consumului tisular de oxigen.

— reprezintă singura modalitate practică de măsurare cantitativă a severității (gradului) efortului fizic în termenii costului aerobic relativ, în care:

$$\text{consumul relativ de oxigen} = \frac{\text{consumul absolut de oxigen}}{\dot{V}O_2 \text{ max}} \times 100 =$$

$$= \%\ \text{din}\ \dot{V}O_2\text{max}$$

Pentru înțelegere, se poate lua exemplul a doi indivizi care fac un efort fizic de un litru de oxigen pe minut, dar unul are $\dot{V}O_2$ max de 3 litri și al doilea de 2 litri. Pentru primul, gradul efortului (severitatea) este de 33%, pentru cel de al doilea de 50%. Aceasta este relația de bază care determină pragul de oboseală și adaptarea fiziologică la efort.

Cu toate că $\dot{V}O_2$ max crește de 10—20 de ori față de valoarea $\dot{V}O_2$ de repaus, debitul cardiac maxim și diferența maximă arteriovenoasă în oxigen nu poate crește mai mult de 3—4 ori față de valorile de repaus.



Scanned with OKEN Scanner

Întrucît debitul-bătaie nu poate crește cu mai mult de 1,2—1,5 față de valoarea de repaus, creșterea debitului cardiac se realizează prin ridicarea frecvenței cardiace la o rată de 2,5—3 ori mai mare față de frecvența de repaus. Rezultă că sînt necesare și alte mecanisme de adaptare care să ducă la creșterea $\dot{V}O_2$ max printre care un rol deosebit îl are redistribuția curentului circulator ce se realizează prin vasoconstricție în teritoriul visceral, vasodilatație în teritoriul muscular solicitat și schimbări variabile în circulația cutanată care dirijează schimbul de căldură. Intervin, de asemenea, mecanisme adaptative musculare, celulare și moleculare, cum ar fi creșterea masei musculare active, creșterea substratului ce asigură procesul oxidativ, modificări enzimatice și metabolice care favorizează glicoliza aerobă etc.

La bolnavii cardiovasculari se înregistrează oboseală, dispnee sau angină la un nivel mult mai scăzut de solicitare decît la sănătoși. De asemenea, frecvența cardiacă maximă, tensiunea arterială maximă sau diferența arteriovenoasă maximă în oxigen sînt mai scăzute decît la normali. Toate aceste fapte sugerează că la bolnavii cardiovasculari intervin alți factori care limitează capacitatea de efort înainte de a se ajunge la extracția periferică maximă a oxigenului disponibil în circulație ($\dot{V}O_2$ max). În ciuda faptului că efortul hemodinamic este mai mic față de sănătoși (produsul dintre presiunea sistolică și frecvența cardiacă este mai scăzut), acesta reprezintă un stres pentru miocardul afectat, stres care depășește posibilitățile circulației coronariene de a asigura oxigenul necesar. O evidență clară pentru această supoziție o constituie obținerea unei creșteri semnificative a consumului maxim de oxigen prin administrarea de nitroglicerină, indiferent dacă bolnavii au sau nu angină pectorală la prima testare. Reiese din această observație că, la bolnavii cardiovasculari, consumul maxim de oxigen ($\dot{V}O_2$ max) este definit de „capacitatea de efort limitată de simptomatologie" și că, prin reducerea medicamentoasă a stressului hemodinamic (prin nitroglicerină, cum s-a arătat, dar și prin betablocante), se poate ajunge la o evaluare mai apropiată de valorile reale ale $\dot{V}O_2$ max. Este de reținut pentru practica medicală că modificarea pragului de angină (creșterea pragului de efort) după administrare de nitroglicerină, respectiv creșterea $\dot{V}O_2$, se traduce și în modificările ECG. Astfel, segmentul ST arată mai puține modificări la același prag de efort, fapt deosebit de important în recuperarea bolnavilor cu cardiopatie ischemică.

Mecanismul prin care crește consumul de oxigen la bolnavii coronarieni după administrarea de nitroglicerină este explicat prin vasodilatația periferică a patului vascular de rezistență (arterial) și a vaselor de complianță, care duc la o scădere a tensiunii arteriale și, în special, a presiunii sistolice, fapt ce ușurează munca ventriculului stîng. Printr-o redistribuție a volumului sîngelui circulant de la torace spre zonele musculare implicate în efort (în general membre inferioare și superioare) și o scădere concomitentă a presiunii pulmonare, se obține și o scădere a preîncărcării ventriculului stîng, concomitent cu scăderea postîncărcării realizate de vasodilatația periferică. Datorită creșterii compensatoare a frecvenței cardiace, față de scăderea presiunii sanguine, în vederea unui debit cardiac adecvat, produsul dintre presiunea arterială sistolică × frecvența cardiacă nu este redus după administrarea de nitroglicerină. De fapt, la bolnavii cu angină pectorală, la un anumit prag de efort, atît frecvența cardiacă cît și presiunea sistolică sînt semnificativ crescute față de sănătoși. Această constatare sugerează că scăderea volumului sau presiunii enddiastolice a ventriculului



Scanned with OKEN Scanner

stîng semnalează vasodilatația periferică și unele modificări în redistribuția volumului sanguin care reprezintă mecanismele hemodinamice de bază în adaptarea la cererile de oxigen ale miocardului.

*Efectele fiziologice ale antrenamentului fizic*

Cunoașterea efectelor fiziologice ale antrenamentului fizic este necesară datorită faptului că cercetările efectuate pînă în prezent deschid perspective încurajatoare pentru creșterea capacității de efort la bolnavii cardiaci, mai ales coronarieni, oferă posibilități concrete în controlul sau influențarea unor factori de risc ce intervin în geneza bolilor cronice degenerative cardiovasculare și permit obținerea unor efecte pozitive și beneficii care pot influența evoluția naturală a acestor îmbolnăviri.

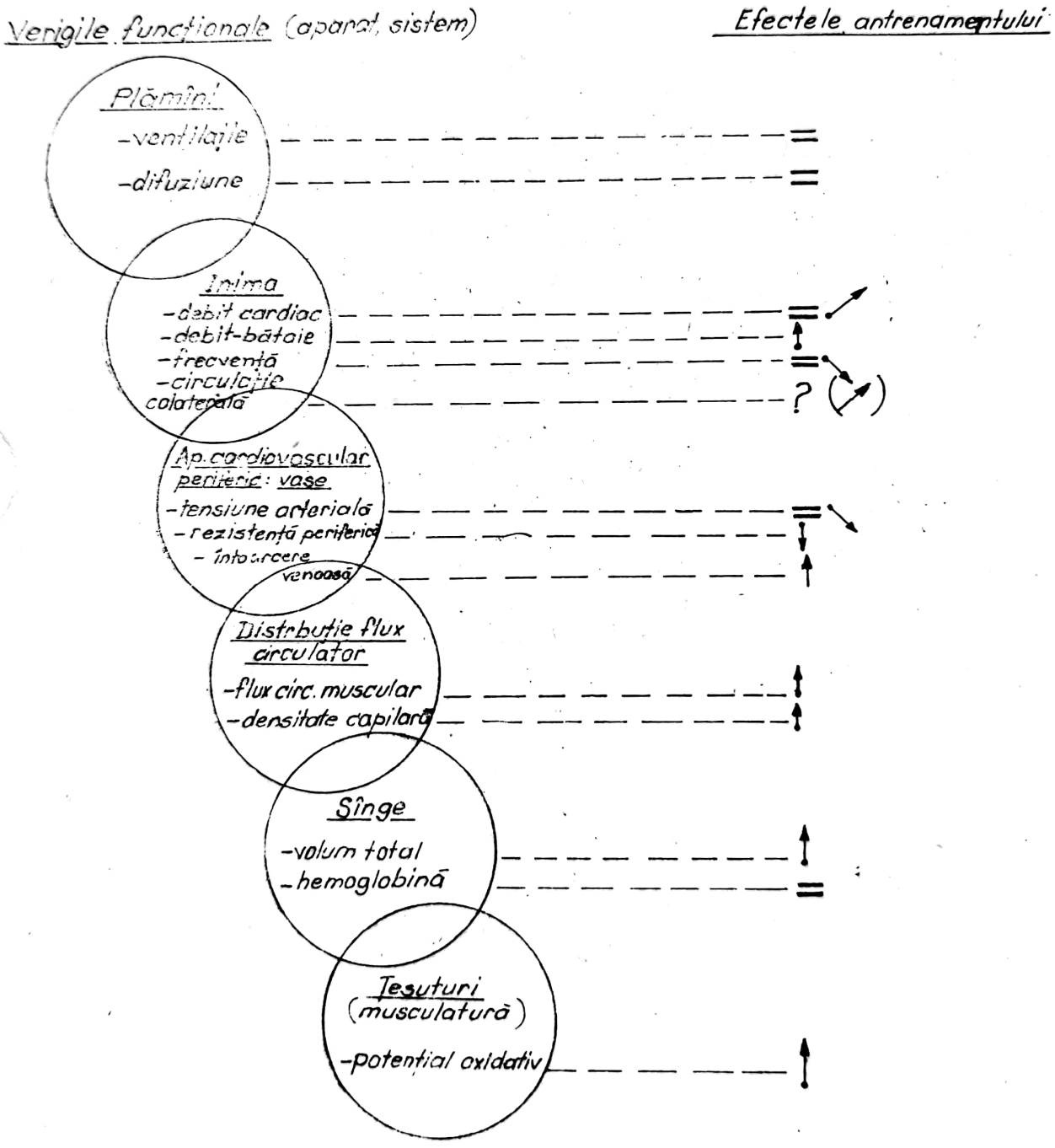



Fig. 5.9. — Sistemul funcțional ce intervine în capacitatea de transport și utilizare a oxigenului (după Sanne, 1978).



Scanned with OKEN Scanner

Datele de bază care explică efectele antrenamentului fizic se referă, în principiu, la sistemul de transport și utilizare a oxigenului, sistem în care intervin o serie de verigi, a căror înlănțuire funcțională asigură adaptarea la diversele solicitări. Capacitatea de transport și utilizare a oxigenului, este determinată de numeroși factori de mediu interni sau externi printre care subliniem tipul constituțional, vîrsta și sexul, condițiile de mediu, nivelul activității fizice și gradul de antrenament.

Studii de fiziologie experimentală și clinică au demonstrat efectele variate ale antrenamentului fizic asupra diferitelor verigi componente ale acestui sistem, unele fiind influențate mai mult, altele mai puțin sau chiar de loc (fig. 5.9).

Este important de reținut din această prezentare schematică faptul că, în procesul de adaptare la efort și în mecanismele de creștere a capacității de efort după antrenamente, componentele cardiovasculare centrale, respectiv parametrii hemodinamici cardiaci (debit cardiac, debit-bătaie, frecvență cardiacă, circulație coronariană) sau circulatori (distribuție, volum sanguin) reprezintă doar una din modalitățile de explicare și nu cea mai importantă din punct de vedere fiziologic (fig. 5.10).

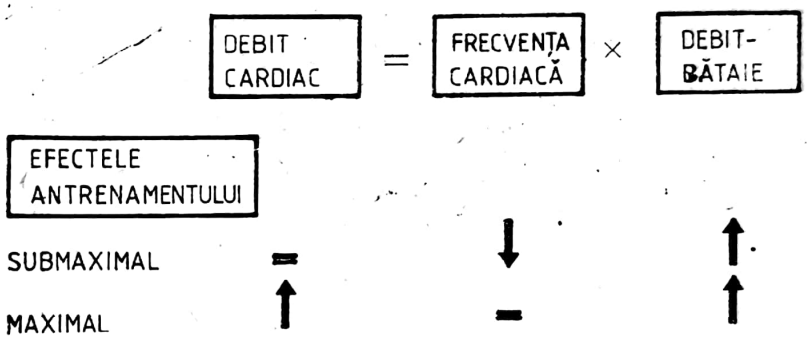



Fig. 5.10. — Efectele antrenamentului fizic submaximal și maximal asupra determinanților debitului cardiac.

Modificările induse de efortul fizic și antrenamentul fizic au bineînțeles o valoare și importanță deosebită în conduita terapeutică și procesul de recuperare funcțională la bolnavii cardiaci, unde trebuie să se evalueze critic beneficiul posibil, dar și riscurile probabile, în funcție de starea clinico-funcțională a bolnavului și de etapa evolutivă a bolii.

Verigile extracardiace, mai ales cele legate de circulația tisulară (musculară), de extracția oxigenului (diferența arteriovenoasă, tensiunea $O_2$ circulant), de potențialul oxidativ (creșterea masei musculare, a mitocondriilor, a enzimelor respiratoare), de metabolismul celular, sînt hotărîtoare și explică în cea mai mare parte creșterea $\dot{V}O_2$ max (fig. 5.11). Se știe că

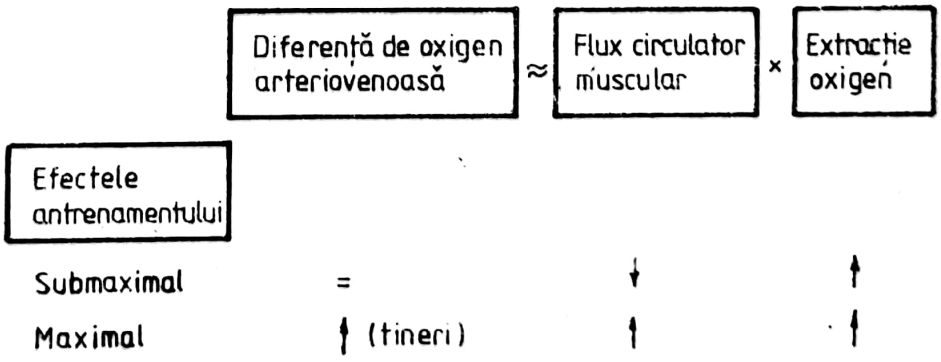



Fig. 5.11. — Efectele antrenamentului fizic asupra fluxului sanguin muscular și extracției tisulare a oxigenului.

antrenamentul duce la creşterea utilizării oxigenului în mitocondriile intracelulare, a enzimelor oxidative, a proteinelor regulatoare şi fosfolipidelor, precum şi a sintezei de glicogen şi trigliceride *numai în masa musculară antrenată*, fapt deosebit de important pentru programul de recuperare la bolnavii coronarieni. Antrenamentul fizic trebuie să vizeze în aceste situaţii grupele musculare antrenate în activitatea habituală ocupaţională sau recreaţională.

Efectul final al antrenamentului fizic viguros îl constituie o creştere a $\dot{V}O_2$ max, la persoanele sănătoase, cu aproximativ 10—15 %, atît la vîrsta tînără (20—30 ani), cît şi la adulţi (40—50 ani). Mecanismele hemodinamice adaptative ale conductanţei oxigenului diferă cantitativ la cele două vîrste, la tineri înregistrîndu-se o creştere paralelă a debitului-bătaie şi a diferenţei arteriovenoase în oxigen, pe cînd la cei în vîrstă creşte disproporţional numai debitul-bătaie, diferenţa arteriovenoasă a oxigenului fiind neglijabilă.

Pe lîngă efectele fiziologice asupra verigilor funcţionale din sistemul de transport şi utilizare a oxigenului, antrenamentul fizic (activitatea fizică sistematică) influenţează şi o serie de parametri neuroendocrini sau metabolici precum şi psihologici. Notăm printre aceştia scăderea tonusului simpatic şi a secreţiei de adrenalină, scăderea nivelului lipidelor serice, scăderea nivelului acidului lactic după efort, scăderea activităţii şi agregabilităţii plachetare, creşterea activităţii fibrinolitice, creşterea toleranţei la glucoză, creşterea rezistenţei la stresul psihic, creşterea bucuriei de a trăi prin modificarea tonusului psihic.

*Rezultatele antrenamentului fizic la bolnavii coronarieni*

La bolnavii cardiaci, în special la cei cu angină pectorală sau infarct miocardic, după un regim de recuperare prin antrenament fizic ce durează cel puţin 3—6 luni, se observă o creştere semnificativă a capacităţii de efort, respectiv a $\dot{V}O_2$ max, limitat simptomatologic cu aproximativ 20—50 %, creştere mai accentuată decît la sănătoşi (fig. 5.12).

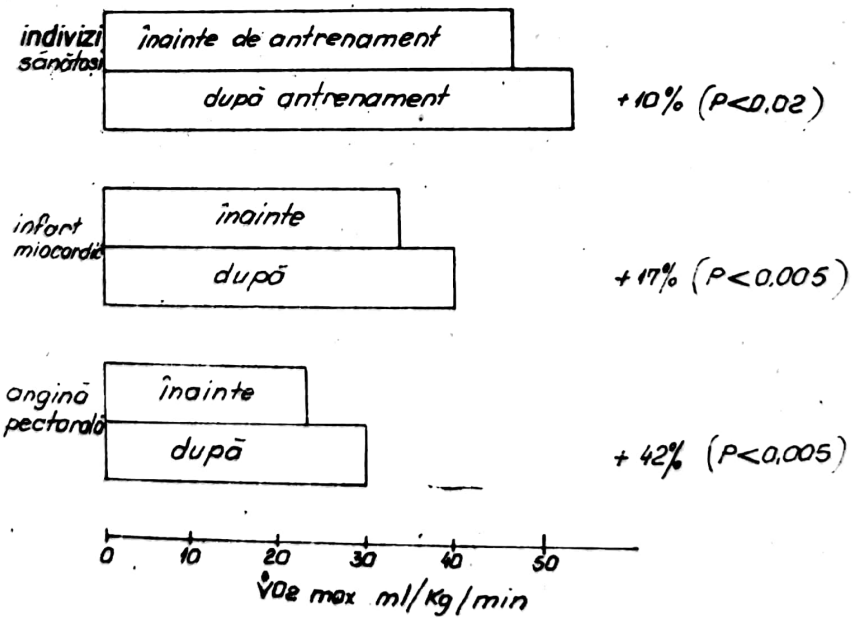



Fig. 5.12. — Creşterea $\dot{V}O_2$ max. după antrenament, la bolnavii coronarieni, în comparaţie cu lotul martor (indivizi sănătoşi).



Scanned with OKEN Scanner

Cea mai importantă parte a ameliorării capacității de efort apare în primele 2—3 luni de antrenament, adăugîndu-se foarte puțin în creștere chiar dacă antrenamentul durează pînă la un an. Menținerea rezultatelor cere însă continuarea indefinită a antrenamentului cu aproape aceeași intensitate, durată și frecvență.

Exprimînd în termeni clinici creșterea capacității de efort, aceasta înseamnă creșterea pragului de angină pectorală, cu dispariția durerilor de angină la eforturile obișnuite, creșterea toleranței cardiovasculare la efort, cu dispariția dispneei de efort sau a stării de astenie și oboseală, ameliorarea sau dispariția tulburărilor de ritm (extrasistolia), scăderea tensiunii arteriale, în fine, toate modificările neuroendocrine, metabolice și psihice amintite anterior.

Cea mai semnificativă modificare a parametrilor cardiovasculari o reprezintă scăderea frecvenței cardiace cu aproximativ 10% și, implicit, obținerea unei performanțe mai ridicate (fig. 5.13).

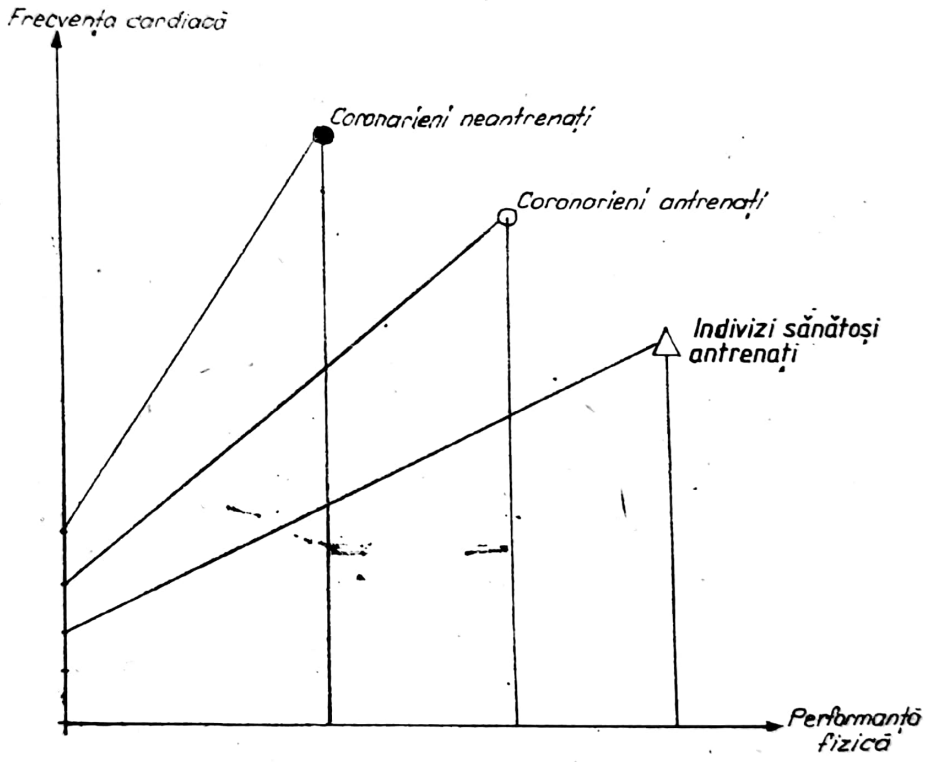



Fig. 5.13. Efectele antrenamentului fizic asupra frecvenței cardiace și capacității de efort, la bolnavi coronarieni, în comparație cu lotul de indivizi sănătoși.

Nu la toți bolnavii antrenați se observă însă aceeași ameliorare și este foarte greu de a selecționa, în practica medicală, pe cei care vor beneficia de cei la care antrenamentul fizic nu va da rezultatele scontate. Este totuși de notat că se poate stabili o corelație între cei la care se poate obține o creștere în capacitatea fizică la testul de efort, după nitroglicerină sau betablocante (Orha și Mărcuș, 1977) și obținerea unor efecte favorabile prin antrenament fizic timp îndelungat.

Modificările debitului cardiac și a diferenței arteriovenoase în oxigen sînt mai puțin concludente, existînd în literatura de specialitate chiar date divergente. Aceasta se datorește probabil faptului că bolnavii cardiaci au diverse grade de afectare a patului vascular coronarian sau grade diferite



Scanned with OKEN Scanner

de deficit miocardic. Pe de altă parte, fiind vorba în general de indivizi la vîrsta mijlocie sau înaintată, trebuie ținut cont și de influența pe care nivelul activității fizice anterioare (și tipul acesteia) au avut-o asupra condiției funcționale cardiovasculare.

*Efectele preventive ale antrenamentului*

Gradul activității fizice influențează evoluția bolilor cronice cardiovasculare, în speță a aterosclerozei, fapt dovedit de numeroase studii anatomoclinice și populaționale care au arătat o relație directă între nivelul mortalității prin infarct miocardic și gradul activității fizice. Astfel, din datele statistice reiese că riscul apariției infarctului miocardic după vîrsta de 45 de ani este aproximativ dublu la cei cu muncă fizică ușoară față de cei ce depun o activitate fizică intensă.

Activitatea fizică influențează ipotetic istoria naturală a îmbolnăvirilor cronice degenerative prin influența posibilă pe care o exercită antrenamentul fizic asupra proceselor generale de reglare a homeostaziei, metabolismului, vasomotricității, hemostazei (coagulării) sistemului neuroendocrin etc.)

S-a demonstrat astfel că antrenamentul sistematic duce la o serie de modificări în metabolismul lipidic scăzînd nivelul trigliceridelor serice, mai ales atunci cînd există o dislipidemie (Moga și colab., 1974); de asemenea, se mărește toleranța la hidrații de carbon, crescînd nivelul de sensibilitate față de insulină (Björntrop și colab., 1972), crește capacitatea oxidativă tisulară prin modificările enzimatice care permit utilizarea grăsimilor mai mult decît a glicogenului în producerea de energie musculară ceea ce implicit duce la o scădere a depozitelor de grăsimi (Bergmann și colab., 1973).

Toate modificările induse de antrenamentul fizic joacă un rol important în reglarea homeostaziei metabolismului lipidic, veriga patogenetică centrală în apariția și evoluția aterosclerozei și a complicațiilor sale majore (cardiopatia ischemică cu angină pectorală, arteriopatiile cronice periferice).

Pe de altă parte, antrenamentul fizic mărește activitatea fibrinolitică a plasmei și scade tendința de agregabilitate și adezitivitate plachetară, factor important în producerea trombozelor arteriale și în determinismul aterosclerozei, fapt dovedit de numeroase cercetări recente, inclusiv de cercetările noastre (Orha și colab., 1976, 1979).

În același timp, așa cum s-a enunțat la efectele hemodinamice ale antrenamentului, presiunea sanguină este mai mică la același grad de efort după un antrenament fizic suficient de prelungit și frecvența cardiacă la fel. Astfel, după o perioadă de antrenament fizic individual, poate fi efectuat același efort habitual cu o tensiune arterială mai mică și cu o muncă mai economică a aparatului cardiovascular, fapt ce poate avea o semnificație preventivă deosebită în profilaxia hipertensiunii arteriale. În mod practic, antrenamentul fizic are o valoare certă în controlul și normalizarea tensiunii arteriale la cei cu hipertensiune arterială de grani (hipertensiune în stadiul I după clasificarea OMS, de obicei oscilantă).

*Principiile și metodologia antrenamentului fizic la bolnavii coronarieni*

Exercițiul fizic (activitatea fizică) și antrenamentul fizic nu sînt sinonime, iar efectele lor fiziologice (hemodinamice și metabolice), recuperatoare sau profilactice nu sînt aceleași. Exercițiile fizice pot să fie efectuate cu grade diferite de intensitate, chiar foarte scăzute, pe cînd antrenamen-



Scanned with OKEN Scanner

tul fizic, din punct de vedere fiziologic, trebuie să fie făcut cu o astfel de cheltuială energetică încît să ducă, după un anumit răstimp, la creșterea capacității de efort și la modificările discutate anterior.

Din acest punct de vedere, trebuie să distingem, în relația dintre activitatea fizică și bolile cardiovasculare, situația în care facem recomandări pentru încurajarea practicării unor exerciții fizice și aceea în care se recomandă bolnavilor încadrarea lor într-un program de antrenament fizic.

În cazul primei situații, programul de exerciții fizice poate fi definit simplu drept o creștere a nivelului activității fizice (mai ales recreaționale), față de activitatea fizică obișnuită anterior bolii sau accidentului cardiovascular (apariția complicațiilor). Deși exercită o oarecare influență pozitivă, mai ales psihologică, asupra stării generale a bolnavului, această formă de efort fizic nu reprezintă o modalitate eficientă în recuperarea bolnavilor cardiaci și nici chiar în profilaxia bolilor cronice cardiovasculare.

*Obiectivele antrenamentului*

În discuția generală despre principiile și metodologia antrenamentului fizic la bolnavii cardiovasculari, trebuie să se pornească de la formularea obiectivelor antrenamentului. Acestea pot fi sintetizate astfel:

— ameliorarea stării clinice (eliminarea simptomatologiei care limitează capacitatea de efort);

— creșterea capacității de efort;

— îmbunătățirea unor parametri hemodinamici (frecvență cardiacă, presiune sanguină, debit cardiac) și metabolici (capacitate oxidativă, metabolism lipidic, coagulare) favorabile;

— influențarea favorabilă a evoluției bolii (efect preventiv);

— echilibrare și tonifiere psihologică.

*Principiile antrenamentului*

Se înțelege ușor că ținînd cont de aceste obiective, antrenamentul fizic la cardiaci diferă de la caz la caz, atît din punct de vedere calitativ (forma și tipul exercițiului), cît și al cantității (intensitate, frecvență, durată). Cu alte cuvinte, antrenamentul trebuie să fie strict individualizat, adaptat continuu situației și condiției clinice a bolnavului, integrat în cadrul terapiei complexe și strict supravegheat din punct de vedere medical.

Pe de altă parte, fiind vorba, în ultimă instanță, de un act terapeutic, este necesar ca antrenamentul să nu fie nociv, să nu influențeze în mod negativ evoluția bolii. În același timp, el trebuie să fie integrat organic în programul de îngrijire medicală complexă a bolnavului cardiovascular, întrucît, indiferent dacă e vorba de recuperare sau de prevenire secundară, antrenamentul fizic reprezintă numai o modalitate, o posibilitate a actului medical și nu o activitate exclusivă și independentă.

În fine, ca un principiu individual pe lîngă individualizare, în afară de asigurarea lipsei de nocivitate și integrarea într-un program comprehensiv de asistență medicală, este necesar să fie subliniat și aspectul evaluării eficienței sale. În acest cadru, pe lîngă selecționarea inițială a pacienților prin evaluare complexă clinică și funcțională, inclusiv testarea lor și alegerea unui program adecvat de antrenament, este obligatorie supravegherea și controlul periodic al bolnavului pentru aprecierea rezultatelor în vederea continuării programului în caz de efecte favorabile sau modificarea — chiar renunțarea, interzicerea — programului de antrenament,



Scanned with OKEN Scanner

adaptîndu-l la starea clinică și capacitatea funcțională a momentului respectiv.

Pentru a ilustra modalitățile diferite prin care trebuie abordată relația dintre aparatul cardiovascular și antrenamentul fizic, redăm schematic comparația dintre caracteristicile antrenamentului fizic la sportivii de performanță, adulți sănătoși și bolnavii cardiaci (tabelul 5.5.)

*Tabelul 5.5*

**Comparația caracteristicilor programului de antrenament (la sportivi de performanță, indivizi sănătoși și cardiaci)**

| Factor | Sportivi de performanță | Indivizi sănătoși | Cardiaci |
|---|---|---|---|
| Obiectiv | Performanță maximă (predeterminată) | Creșterea $VO_2$ max | Individualizat |
| Tipul de antrenament | Specific activității sportive | Antrenament de rezistență | Corespunzător caracteristicilor bolii |
| Nivelul | Maximal | Submaximal | Sub capacitatea limitată simptomatologic |

*Metodologia antrenamentului*

Așa cum s-a arătat, obiectivul antrenamentului fizic îl constituie creșterea capacității de efort, ceea ce necesită o anumită intensitate, frecvență și durată. Observațiile clinice și studiile întreprinse au arătat că acest rezultat poate să fie obținut prin creșterea fie a intensității, fie a duratei sau frecvenței antrenamentului. Astfel s-a demonstrat că o creștere de 15% a puterii aerobe ($\dot{V}O_2$) poate fi realizată într-un interval de două luni printr-un program de antrenament cu intensitate submaximală într-o singură sesiune de scurtă durată, odată pe săptămînă, sau cu intensități mai mici dar cu durată și frecvență mai mare (tabelul 5.6).

*Tabelul 5.6*

**Modalități de antrenament fizic (intensitate, durată, frecvență)**

| | Intensitate relativă % | Minute | Sesiuni pe săptămînă |
|---|---|---|---|
| Obținerea unei creșteri cu 15% a $\dot{V}O_2$ maxim în 2 luni | 80 | 15 | 1 |
| | 60 | 60 | 3 |
| | 40 | 120 | 5 |

Această constatare permite alcătuirea unui program de antrenament care ține cont de dorința și voința (acceptarea) individului, de interesul pentru diversele tipuri de exerciții, de timpul disponibil.

Un alt fapt evidențiat de cercetările de fiziologie ale antrenamentului îl constituie relativa specificitate a unor tipuri de exerciții față de



Scanned with OKEN Scanner

diferiţii factori hemodinamici sau metabolici care intervin în performanţe fizice cum sînt transportul şi utilizarea oxigenului, eliberarea energiei, perfuzia tisulară (musculară), proprietăţile contractile musculare ş.a. Cel mai important fenomen pentru alcătuirea unui program de antrenament îl constituie faptul că ameliorarea (creşterea) capacităţii oxidative nu se obţine decît în grupele musculare antrenate, ceea ce este hotăritor în programul de recuperare. Astfel, dacă un bolnav face crize de angină la eforturi fizice mai mari pe care le face cu musculatura braţelor şi pectorală (ridicarea de greutăţi sau efort făcut cu braţele în ateliere mecanice etc.), programul trebuie să cuprindă antrenarea grupelor musculare respective. Astfel, antrenîndu-l pe bicicletă ergometrică îi vom mări capacitatea de efort şi ridica pragul de angină la efortul făcut cu picioarele, dar el va face crize de angină la acelaşi prag de intensitate la efortul făcut cu braţele.

*Criterii orientative pentru alcătuirea unui program de antrenament la bolnavii cardiovasculari*

După evaluarea clinică şi funcţională a bolnavului cardiovascular şi după testarea capacităţii de efort, este necesară alcătuirea unui program de antrenament care să ţină cont de particularităţile cazului dat, de efectele pe care dorim să le obţinem şi de posibilităţile concrete de desfăşurare (într-un serviciu de recuperare, ambulator sau individual la domiciliu).

Este necesar să se explice amănunţit şi clar bolnavului despre rolul şi efectele exerciţiilor fizice în menţinerea sănătăţii şi în planul comprehensiv de tratament, recuperare şi prevenire, efectele pozitive şi negative, riscurile posibile, modul de apreciere al acestora, necesitatea evaluării şi controlului periodic.

Programul de antrenament poate fi compus din diverse tipuri de exerciţii fizice începînd cu bicicleta ergometrică şi un program de gimnastică medicală, şi continuînd cu plimbări pe jos sau cu bicicleta (distanţe prescrise), alergări în aer liber, înot, urcat scări, diverse sporturi accesibile condiţiei fizice (tenis, volei, popice).

Întrucît, aşa cum s-a arătat, capacitatea oxidativă creşte doar în musculatura antrenată, în alcătuirea programului de antrenament trebuie să ţinem seama de grupele musculare interesate în activitatea zilnică a bolnavului (profesională sau ocupaţională). De exemplu, pentru un anginos care face crize doar la urcatul scărilor sau la mers rapid, se va întocmi un program specific pentru musculatura picioarelor.

Antrenamentul va urmări mai mult creşterea rezistenţei şi va fi în general făcut la o intensitate mai mică, dar cu o durată mai lungă şi cu o creştere progresivă a efortului. Acest tip de antrenament se va utiliza mai ales la bolnavii care prezintă un anumit mănunchi de simptome la un nivel scăzut de efort (angină la eforturi relativ mici, extrasistolie).

Utilizarea *interval training*-ului, cu exerciţii de intensitate mare şi durată scurtă urmate de perioade de repaus, va fi rezervată doar situaţiilor clinice mai uşoare şi de preferinţă se va face sub control medical. Ţinînd cont de faptul că exerciţiile fizice de o anumită intensitate, începute bine, pot duce la efecte hemodinamice negative (tahicardie, creşterea presiunii sanguine etc.), la bolnavii cardiaci antrenamentul va începe printr-o perioadă de încălzire de 3—5 minute.

Exerciţiile fizice vor interesa mase cît mai largi musculare, fiind de tip dinamic, evitîndu-se exerciţiile izometrice. Programul de antrenament



Scanned with OKEN Scanner

se va face într-un echipament corespunzător, în condiţii de mediu propice, în general pe nemîncate sau evitîndu-se mesele grele.

Intensitatea efortului trebuie să fie calculată pornindu-se de la capacitatea de efort a persoanei respective. În general, în antrenamentul de rezistenţă, aceasta nu trebuie să depăşească 50—75% din $\dot{V}O_2$ max. Calculul concret şi indicele de control în cursul antrenamentului îl constituie frecvenţa cardiacă. O formulă simplă, dar eficientă şi practică, pentru a calcula marginea de siguranţă în care trebuie efectuat antrenamentul, respectiv de a afla frecvenţa cardiacă de antrenament (FCa) este aceea care adaugă la frecvenţa cardiacă de repaus (FCr) 60% din diferenţa dintre frecvenţa cardiacă maximă (FC max), obţinută la testarea capacităţii de efort, şi frecvenţa de repaus :

$$FCa = FCr + 60\% (Fc\ max - FCr).$$

Trebuie să fie reţinut faptul că gradul intensităţii efortului este mai important decît durata şedinţei de antrenament. Efectele hemodinamice şi metabolice amintite nu se înregistrează la un nivel mai scăzut de 50—60% din $\dot{V}O_2$ max, chiar dacă antrenamentul durează timp îndelungat şi chiar dacă se obţine prin consum caloric o scădere semnificativă în greutate. Deci, nu orice activitate fizică sau antrenament reprezintă o modalitate de recuperare funcţională, ci numai un antrenament de o anumită intensitate.

Pe de altă parte, antrenamentul fizic nu trebuie considerat nici un scop în sine, nici unica soluţie pentru influenţarea pozitivă a bolilor cronice cardiovasculare, care duc la scăderea capacităţii de muncă şi a longevităţii.

Antrenamentul fizic trebuie încadrat într-un *plan comprehensiv de prevenire secundară* şi de măsuri recuperatoare, alături de regimul igieno-dietetic, medicamentaţie, tratament balneofizioterapic şi psihoterapie.

### 5.2.1.0. MEDICAŢIA CARDIOTONICĂ

Efectele glicozizilor cardiaci asupra inimii sînt complexe şi, parţial, diferite la bolnavii cu cardiopatie ischemică faţă de subiecţii sănătoşi (fig. 5.14). La bolnavii cu CPI, digitala şi preparatele similare îmbunătăţesc

| | DIGITALA | |
|---|---|---|
| | NORMAL | CARDIOPATIE ISCHEMICĂ |
| TENSIUNEA SISTOLICĂ INTRAMIOCARDICĂ | | ⇓⇓ |
| STAREA CONTRACTILĂ | ↑ | ↑ |
| FRECVENŢA CARDIACĂ | ↓ | ↓ |
| M $\dot{V}O_2$ | ↑ | ⇓⇓ |

**Fig. 5.14.** — Acţiunea digitalei asupra unor parametri cardiaci.

semnificativ funcţia de pompă a inimii, pe de o parte stimulînd inotropismul iar, pe de altă parte, ameliorînd metabolismul miocardic, scăzînd consumul de $O_2$ al acestuia ca urmare a diminuării frecvenţei cardiace, presiunii enddiastolice şi stresului parietal (Köhler, 1979).



Scanned with OKEN Scanner

Aceste efecte favorabile ale glicozizilor digitalici au corespondent în retrocedarea fenomenelor subiective (durerea, dispneea) și obiective (sporirea eficienței contracției miocardice, reflectată prin creșterea fracției de ejecție a ventriculului stîng). Se pare că funcționarea aparatului contractil din fibrele miocardice este optimizată prin influențarea favorabilă a cuplajului excitație-contracție, realizat de ionii de calciu.

Medicația cardiotonică devine utilă în special la bolnavii cu CPI la care semnele și simptomele de insuficiență ventriculară stîngă sînt manifeste. Glicozizii digitalici constituie medicația de elecție în unele tulburări de ritm (fibrilația atrială) asociate CPI.

### 5.2.11. MEDICAȚIA SEDATIVĂ ȘI PSIHOTERAPIA

În condițiile de activitate simpatică intensă (stres, suprasolicitare intelectuală sau fizică), respectiv cu nivel ridicat al catecolaminelor circulante, se intensifică și contractilitatea miocardică, crește rezistența periferică și tensiunea arterială, ceea ce poate antrena o vasoconstricție exagerată, cu înrăutățirea perfuziei miocardice și sporirea cererii de oxigen a acestuia; ca urmare, se accentuează și ischemia miocardică. În asemenea condiții, se impune ca în terapeutica cardiopatiei ischemice să fie incluse măsuri de înlăturare sau diminuare a factorilor declanșatori sau agravanți ai crizelor anginoase. Orice măsură terapeutică menită să ducă la scăderea eliberării de catecolamine produse pe cale psihovegetativă duce în același timp, și la o scădere a necesităților sporite de oxigen ale miocardului.

Medicația sedativă și psihotropă își găsește locul în tratamentul complex al tulburărilor funcționale și organice ce duc la perpetuarea dezechilibrului dintre aportul și necesarul de oxigen în miocard, mai ales în condiții acute.

Medicația aceasta este complexă, variată și susceptibilă de îmbunătățire în viitor; de aceea opinăm că, în sedarea medicamentoasă, trebuie folosite, după experiența acumulată, acele medicamente pe care le cunoaștem mai bine și în care avem mai multă încredere.

### 5.2.12. BALNEOFIZIOTERAPIA

Cura balneară în țara noastră se înscrie într-o grupă de mijloace terapeutice complexe, constituind o etapă necesară într-un anumit stadiu al cardiopatiei ischemice. Respectarea indicațiilor și a contraindicațiilor rămîne condiția de bază a eficacității acțiunii curative, cît și a celei profilactice, a acțiunii de recuperare a bolnavilor și de potențare a medicației administrate în cure prelungite, deci inclusiv în timpul curei balneare.

Alegerea judicioasă a uneia sau a alteia din stațiunile balneare profilate pe terapia cardiovasculară are la bază, pe lîngă stabilirea formelor clinice ale cardiopatiei, cunoașterea condițiilor de microclimat (cu specificație expresă pentru prezența apelor carbogazoase și a mofetelor).

Apele carbogazoase, în cură externă, acționează asupra aparatului cardiovascular prin vasodilatație cutanată, micșorează rezistența periferică, scad frecvența cardiacă și deci consumul de oxigen miocardic. Prin îmbunătățirea raportului dintre aportul și necesarul de oxigen miocardic, apele carbogazoase și mofetele exercită un rol benefic, iar prin influențarea factorilor de risc coronarian pot fi incluse în mijloacele de profilaxie



Scanned with OKEN Scanner

primară. Eficienţa băilor carbogazoase se corelează şi cu acţiunea factorilor de mediu şi climaterici.

Balneoterapia exercită o acţiune favorabilă prin factorii locali, specifici, de mediu şi climă şi datorită schimbării condiţiilor de muncă şi viaţă în perioada celor 18—20 de zile de cură balneară. La acestea se adaugă cura de teren, cultura fizică medicală, procedurile asociate curei balneare.

Tratamentul balnear este individualizat. De cura balneară pot beneficia nu numai coronarienii manifeşti, ci şi indivizii cu risc de a dezvolta boala, balneoterapia devenind astfel un mijloc de prevenire primară.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ


AHLMARK G., SARTRE H., *Long-term treatment with beta blockers after myocardial infarction*, Europ. J. Clin. Pharmacol., 1976, **10**, 77.

AMSTERDAM E. A., *Effects of propranolol on cardiac function in acute myocardial infarction*, Clin Res., 1974, **22**, 139.

ANTMAN E., MULLER J. E., GOLDBERG S., *Nifedipine therapy for coronary-artery spasm: experience in 127 patients*, New Engl., J. Med., 1980, **302**, 1269.

ANTMAN E. M., STONE P. H., MULLER J. E., BRAUNWALD E., *Calcium-blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part I: Basic and clinical electrophysiologic effects*, Ann. Int. Med., 1980, **93**, 875.

AOKI K., KONDO S., MOCHIZUK A., *Antihypertensive effect of cardiovascular $Ca^{2+}$-antagonists in hypertensive patients in the absence and presence of beta adrenergic blockade*, Amer. Heart J., 1978, **96**, 218.

APETREI E., CUNESCU V., *Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul bolilor de inimă*, Ed. medicală, Bucureşti, 1976, p. 223.

APTECAR M., VAZQUEZ A., GARZON C. A., OTERO Y., VARINI S., COLLIA L. F., *Hemodynamic changes induced by molsidomine in acute myocardial infarction*, în: Abstracts I-313, *VIIIth World Congress of Cardiology*, Tokyo, 1978, p. 165.

ARONOW W. S., *Medical treatment of angina*, Amer. Heart J., 1973, **85**, 132.

ARONOW W. S., *Clinical use of nitrates. II. Nitrates in congestive heart failure*, Modern concepts Cardiovasc. Dis., 1979, **48**, 37.

BABER N. S., WAINWRIGHT EVANS D., HOWITT G., THOMAS M., WILSON C., LEWIS J. A., DAWES P. M., HANDLER K., TUSON R., *Multicentre postinfarction trial of propranolol in 49 hospitals in the United Kingdom, Italy and Yugoslavia*, Brit. Heart J., 1980, **44**, 96.

BARTORELLI C., GUAZZI M., *Cardiovascular effects in man of nifedipine: therapeutic implications*, în: *Adalat. New experimental and Clinical Results*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1979, p. 18.

BECKER H. J., KALTENBACH M., KOBER G., *Comparison of the effects of Adalat with other substances on myocardial ischemia under loading conditions*, în: *The Second International Adalat Symposium*, Lochner W., Braasch W., Kronenberg G. (eds.), Springer Verlag, New York, 1975, p. 49—54.

BERDEAUX A., GIUDICELLI J. F., *Intrisic sympathomimetic activity and coronary blood flow.*, Brit. J. Clin. Pharmacol., 1982, **13**, 175.

BERGLUND G., SANNERSTEDT R., ANDERSON O., WEDEL H., WILHELMSEN L., HANSSON L., SILVERTSSON R., WIKSTRAND J., *Coronary heart disease after treatment of hypertension*, Lancet, 1978, **1**, 1.

BLAUSTEIN M. P., *Sodium ions, calcium ions, blood presure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis*, Amer. J. Physiol., 1977, **232**, 165.

BRAUNWALD E., MAROKO P. R., *The reduction of infarct size: an idea whose time (for testing) has come*, Circ. Res., 1974, **50**, 206.

BRAUNWALD E., MAROKO P. R., LIBBY P., *Reduction of infarct size following coronary occlusion*, Circ. Res., 1974, **35** (suppl. 3), 192.

BRUNNER D., MESHULAM N., ZERIEKER F., *Effect of sustained action of isosorbide dinitrate on exercise performance in patients with ischemic heart disease*, Acta Cardiol., 1974, **29**, 281.

CARACTA A. R., OGUNKELU J. B., LAU S. H., *Comparative effects of sublingual pentaerythritol trinitrate and nitroglycerin in angina pectoris during treadmill exercise*, Circulation, 1974, **50**, (suppl. 3), 218.




Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **6**

# PREVENIREA SECUNDARĂ ŞI REABILITAREA ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

## 6.1. CONSIDERAŢII GENERALE

În zilele noastre este deja un fapt notoriu că bolile cardiovasculare reprezintă una din cauzele principale ale mortalităţii generale, în majoritatea ţărilor cu un standard socioeconomic şi medicosanitar ridicat. După date statistice ale OMS, la mijlocul deceniului trecut, aceste boli erau responsabile de aproximativ 50% din totalul deceselor, rata mortalităţii fiind aproximativ de două-trei ori mai mare decît a tuturor deceselor prin cancer şi accidente luate la un loc.

În cadrul acestor boli, cardiopatia ischemică, în special infarctul miocardic, este respsnsabil de peste 75 % din totalul deceselor.

Fenomenul, în continuă creştere în majoritatea ţărilor dezvoltate — şi mai ales în cele în curs de dezvoltare — este valabil şi pentru ţara noastră. Astfel, în anul 1981, peste 53 % din decese au fost datorate bolilor cardiovasculare, cardiopatia ischemică fiind responsabilă de aproximativ 50 % din totalul acestor decese.

Datorită progreselor remarcabile în cunoaşterea etiopatogeniei, a dezvoltării vertiginoase a mijloacelor de diagnostic invaziv şi neinvaziv şi a introducerii în practica medicală de rutină a unor medicamente cu eficienţă deosebită sau a chirurgiei coronariene, un număr de pacienţi ce suferă de cardiopatie ischemică pot să fie controlaţi terapeutic şi menţinuţi într-o condiţie clinică satisfăcătoare. Medicii au ajuns să cunoască din ce în ce mai bine regulile prevenirii bolii coronariene şi căile de a recunoaşte şi corecta factorii de risc. În practica de fiecare zi, se utilizează din ce în ce mai mult metode moderne de recunoaştere a ischemiei miocardice, cum sînt electrocardiografia de efort, angiocoronarografia, ecocardiografia, scintigrafia. S-a extins reţeaua de unităţi coronariene şi se ştie ce se poate aştepta şi obţine prin terapia intensivă coronariană în faza acută a bolii sau în momentele ei de agravare sau de apariţie a complicaţiilor ce pun în pericol viaţa. Din păcate, este încă insuficientă preocuparea faţă de recuperarea integrală fizică şi psihică a bolnavilor care au suferit un atac cardiac şi integrarea lor optimă în circuitul social şi în activitatea anterioară accidentului. De asemenea, este prea puţin urmărită sau, cel puţin, este ineficientă prevenirea recidivelor, a complicaţiilor sau a morţii subite după un accident cardiovascular.

O astfel de abordare complexă constînd din măsuri de recuperare fizică, psihică şi socioprofesională pentru reinserţia socială a bolnavilor şi din măsuri medicale complexe (medicamentoase, igienodietetice, balneofizioterapice, chirurgicale) pentru prevenirea recidivelor şi complicaţiilor

Scanned with OKEN Scanner

fatale constituie esența conceptului modern de reabilitare comprehensivă și prevenire secundară.

Avînd în vedere faptul că, atît în ceea ce privește cardiopatia ischemică (definiție, cadru, nosologie, forme clinice), cît și problematica prevenirii secundare și a reabilitării, există unele discordanțe sau neînțelegeri în literatura de specialitate, considerăm utilă, înaintea descrierii metodologiei și metodelor utilizate, a prezentării datelor clinice și experimentale și a trecerii în revistă a aspectelor practice și a rezultatelor, să prezentăm pe scurt unele probleme legate de înțelegerea și acceptarea termenilor utilizați. În cele ce urmează ne vom referi în mod special la cardiopatia ischemică, mai ales la infarctul miocardic, deși elementele esențiale — principii și obiective, metodologie și metode — sînt comune în general pentru toate bolile cronice cardiovasculare.

## 6.2. CARDIOPATIA ISCHEMICĂ. INFARCTUL MIOCARDIC

Relația dintre cardiopatia ischemică și substratul său anatomic sau funcțional (ateroscleroză, tromboză, spasm), precum și formele clinice, au fost menționate în detaliu în capitolul 4. Se acceptă, în general, că infarctul miocardic este în cele mai multe cazuri (procentajele variază în funcție de autori sau de zonele geografice între 65 și 95 %) consecința unei ateroscleroze coronariene asociate cu o tromboză coronariană (complicație?). În practica medicală, apare astfel plauzibilă și justificată utilizarea concomitentă sau nediscriminatorie a termenilor de „cardiopatie ischemică" (*Ischemic Heart Disease*), condiție clinică datorită unei ischemii miocardice, sinonim cu termenul de „cardiopatie coronariană" sau „cardiopatie coronariană aterosclerotică" (*Coronary Heart Disease*, CHD, respectiv *Coronary Atherosclerotic Heart Disease*, CAHD). De multe ori prezența unei cardiopatii ischemice se face cunoscută prin apariția bruscă, neașteptată a unui infarct miocardic acut. Infarctul miocardic acut, cauzat de regulă de o tromboză coronariană apărut pe fondul unei ateroscleroze, este de multe ori fatal într-o scurtă perioadă de timp (ore, zile). Acei care supraviețuiesc atacului cardiac acut prezintă o deteriorare manifestă a „calității vieții", cel puțin în primele săptămîni sau luni care urmează după accidentul coronarian, și au, în majoritatea cazurilor, o speranță de viață marcat redusă față de cei aparent sănătoși. Prognosticul sumbru sau cel puțin rezervat, în aceste situații, este condiționat de prezența sau apariția unor complicații majore ale cardiopatiei ischemice (tulburări de ritm sau conducere, insuficiență cardiacă, anevrism ventricular) sau a recurenței unui nou episod coronarian acut, deseori fatal.

Din motivele acestea, medicul practician — generalist, internist sau cardiolog — trebuie să fie bine informat asupra posibilităților și modalităților actuale de control sau prevenire a acestor situații și să facă toate eforturile, cel puțin tot atît de intense și susținute ca în perioada acută a bolii, pentru consolidarea procesului de însănătoșire și recuperare funcțională, în vederea reintegrării bolnavilor în viața lor socială și personală în condiții optime.

Obiectivul nostru îl constituie tocmai definirea, discutarea critică și formularea practică a posibilităților actuale în prevenirea secundară și recuperarea funcțională a bolnavilor care supraviețuiesc unui infarct mio-



Scanned with OKEN Scanner

cardic. În cele ce urmează vom prezenta conceptul de restabilire şi prevenire secundară comprehensivă, aşa cum rezultă din experienţa Consiliului de Reabilitare al Societăţii internaţionale de Cardiologie şi a Grupului de experţi OMS în domeniul bolilor cardiovasculare şi mai ales din experienţa colectivului de clinicieni şi cercetători de cardiologie preventivă şi reabilitare din Centrul de Cardiologie al Spitalului clinic Fundeni. Experienţa noastră se întinde pe o perioadă de aproximativ 15 ani, iar staţia pilot OMS pentru studiul cardiopatiei ischemice, înfiinţată la ASCAR în noiembrie 1969, activează în prezent ca Centru de referinţă (Centru Colaborativ) OMS pentru studiul şi controlul bolilor cardiovasculare la nivelul colectivităţii.

### 6.2.1. FACTORII DE RISC CORONARIAN ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL CARDIOPATIEI ISCHEMICE

Studiile epidemiologice efectuate în ultimele două decenii au scos în evidenţă incidenţa crescută a cardiopatiei ischemice la persoanele la care sînt prezenţi o serie de factori de risc din mediul înconjurător sau în structura şi funcţiile organismului respectiv. Deşi nu există o relaţie certă de la cauză la efect între factorii de risc şi cardiopatia ischemică, s-a exagerat totuşi prea mult atribuindu-se acestora un rol determinant. Exagerarea se datoreşte tendinţei de a suprapune şi identifica factorii de risc cu factorii cauzali, confuzie ce se face atît în rîndul publicului larg cît şi în literatura de specialitate.

Asistăm în prezent la o reevaluare teoretică şi practică a conceptului şi rolului factorilor de risc. Mai mult chiar, există şi unele opinii diametral opuse care neagă cu desăvîrşire intervenţia vreunuia din factorii de risc cunoscuţi. De aceea, trebuie arătat că aprecierea rolului sau severităţii oricăruia din factorii de risc depinde de ceea ce se intenţionează în acţiunea de depistare şi estimare a rolului şi posibilităţilor de prevenire sau combatere. Este neîndoielnic că unii factori de risc au rol mai mult sau mai puţin important în aterogeneză, respectiv în geneza cardiopatiei ischemice, şi că unii dintre ei pot fi controlaţi, ceea ce dealtfel oferă şansa de prevenire sau întrerupere a dezvoltării bolii coronariene. Alţii nu sînt decît *indicatori* (markeri) ai susceptibilităţii de a face boala. Dificilă este şi ierarhizarea factorilor de risc, atît la un caz dat, cît şi în cadrul studiilor populaţionale. Semnificaţia sub aspect predictiv a ierarhizării este importantă în aprecierea eficienţei măsurilor de prevenire. Se discută şi faptul că hipertensiunea arterială şi hipercolesterolemia ar genera mai frecvent infarctul miocardic, în timp ce fumatul şi sedentarismul favorizează dezvoltarea anginei pectorale. Se fac comentarii şi referitoare la validitatea rolului factorilor de risc, ca şi la rolul posibil pe care l-ar juca unii dintre aceştia, denumiţi „protectivi" sau „de protecţie", de exemplu lipoproteinele cu densitate ridicată (HDL, *High-Density Lipoproteins* sau activitatea fizică.

În figura 6.1 sînt incluşi factorii de risc primari grupaţi în nemodificabili şi modificabili; asupra acestora din urmă se poate interveni prin înlăturarea lor, dar mai ales prin evitarea instalării acţiunii lor, în special în perioada premergătoare constituirii leziunilor aterosclerotice.

În figura 6.2 sînt incluşi factorii de risc secundari grupaţi în factori cardiovasculari şi metabolici umorali faţă de care se pot lua unele măsuri de prevenire şi reabilitare (fig. 6.3). În cazul prevenirii secundare a infarctului miocardic, se abordează combaterea sau corectarea multifactorială, în baza principiului individualizării integrate în condiţii specifice.



Scanned with OKEN Scanner

Pentru evitarea şi reuşita acţiunii profilactice este importantă recunoaşterea din timp şi înlăturarea condiţiilor susceptibile de a favoriza instalarea bolii sau surprinderea bolii într-un stadiu cît mai precoce, în fazele incipiente de constituire. Se va estima influenţa agenţilor care operează ca factori de risc. Se impune, în măsura posibilului, precizarea ponderii

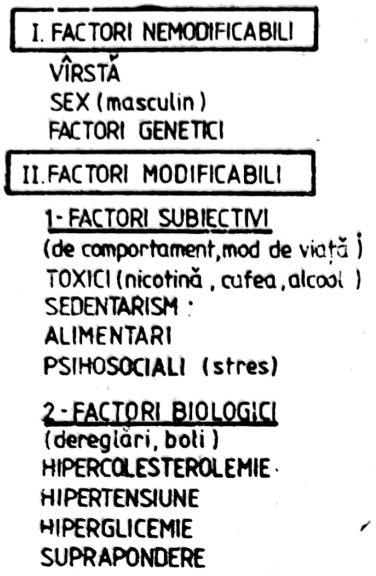



Fig. 6.1. — Factorii de risc primari.

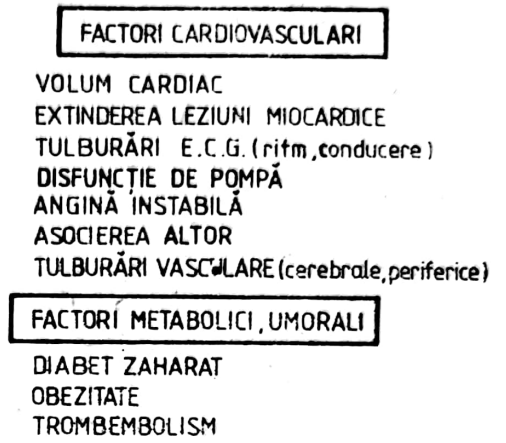



Fig. 6.2. — Factorii de risc secundari.

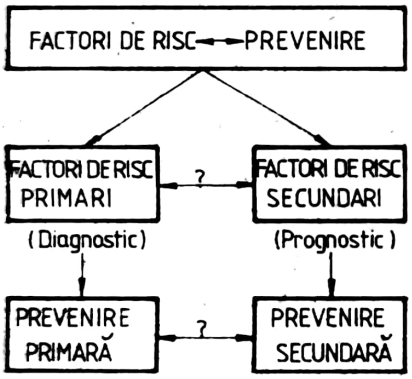



Fig. 6.3. — Relaţia factori de risc/prevenire.

acestora în apariţia şi evoluţia cardiopatiei ischemice. Identificarea indivizilor predispuşi la boală coronariană este posibilă prin evidenţierea unor trăsături caracteristice graţie datelor anamnestice, a mijloacelor clinice şi a unor examene de laborator relativ simple. În acelaşi scop, se impune recunoaşterea factorilor de risc endogeni şi exogeni din mediul înconjurător (tabelul 6.1).

În aceste din urmă categorii (alte modificări biologice şi clinice), mai pot fi cuprinse, după diverşi autori, arcul lipoidic cornean, xantelasma, unele modificări ecg, guta, creşterea hemoglobinei şi hematocritului, la femei menopauza prematură, starea de oboseală etc.

Valoarea diferiţilor factori de risc ca criterii de diagnostic precoce este destul de inegală şi din acest motiv s-a încercat o ierarhizare a acestora. Presupunînd problema cunoscută, noi vom atrage atenţia doar asupra cîtorva aspecte.

Cîteva comentarii pe marginea acestui tablou :

* Se pune mai întîi o problemă de principiu. Nu toţi factorii de risc au un un rol în etiologia şi patogeneza bolii. Din acest motiv, unii autori,



Scanned with OKEN Scanner

între care şi noi, socotesc că ar fi mai potrivit termenul de „indicatori de risc", care ar justifica şi aplicarea noţiunii în diagnosticul precoce al bolii coronariene. Fiind însă solid încetăţenit, se acceptă totuşi folosirea în continuare a termenului „factor de risc".

*Tabelul 6.1*

| Factori endogeni | Factori exogeni |
|---|---|
| Sexul masculin | Consum exagerat de grăsime saturată şi/sau de zahăr |
| Hipercolesterolemia | Activitate fizică redusă |
| Hipertrigliceridemia | Repaus insuficient |
| Hipertensiunea arterială | Conflicte personale |
| Obezitatea | Alţi factori nocivi de mediu |
| Personalitatea de tip „A" | Modul de viaţă |
| Unele endocrinopatii | Fumatul |
| Alte modificări biologice şi clinice | |

* Ponderea diverşilor factori cu valoare diagnostică este mai mare atunci cînd sînt prezenţi la vîrste relativ tinere şi la indivizi cu antecedente familiale încărcate : infarct miocardic, accidente cerebrovasculare, morţi subite, diabet zaharat, obezitate. De asemenea, sumarea mai multor factori creşte riscul de apariţie a bolii, creştere care nu este de tipul unei relaţii aritmetice, lineare, ci de tip geometric, exponenţial.

* În ceea ce priveşte hipercolesterolemia şi hipertensiunea arterială trebuie să reţinem că nu există o graniţă despărţitoare între normal şi patologic. Riscul de îmbolnăvire este cu atît mai mare cu cît creşterile valorilor încep la o vîrstă mai tînără şi sînt mai accentuate. Totuşi studii prospective au demonstrat că şi creşteri uşoare ale presiunii sanguine, chiar dacă interesează numai presiunea sistolică, sînt un indicator de risc mărit.

* Trebuie luat apoi în considerare şi caracterul oscilant labil atît al hipertensiunii arteriale cît şi al hipercolesterolemiei, mai ales în perioada de început. În consecinţă, indivizii la care se constată prezenţa altor factori de risc, în condiţii de presiune sanguină şi colesterolemie în limite considerate normale, trebuie neapărat controlaţi periodic.

* Vom mai menţiona că unii factori de risc pot fi evitaţi sau influenţaţi prin măsuri igienodietetice.

Prezenţa unor factori de risc la un individ aparent indemn de o suferinţă coronariană poate constitui un semnal de avertizare asupra existenţei unei boli coronariene latente, stare ce s-ar valida prin teste de efort.

## 6.3. BAZELE TEORETICE ALE PREVENIRII SECUNDARE. PROBLEME DE TERMINOLOGIE

Baza teoretică a acestui concept o constituie orientarea preventivă din medicina modernă — şi din cardiologie în special —, concepţia integralistă şi dinamică a relaţiei dintre organismul uman şi boală şi, specific



Scanned with OKEN Scanner

pentru cardiopatia ischemică (CI), respectiv infarctul miocardic (IM), teza etiopatogeniei multifactoriale și a reversibilității aterosclerozei.

Pornind de la un adevăr demult demonstrat, potrivit căruia manifestările oricărei boli rezultă din intervenția unui agent — sau a unui complex de factori, cum este cazul în CI și IM — și reacțiile individuale consecutive ale organismului uman, termenii, „prevenire" sau „tratament" „intervenție" sau „control", reabilitare sau recuperare (termeni sinonimi!) sînt utilizați în literatura de specialitate pentru a descrie, defini sau caracteriza măsurile care au drept scop să împiedice, să oprească, să frîneze sau să limiteze consecințele și secvențele evolutive ale conflictului cauzal dintre complexul de factori etiologici și reactivitatea individuală.

Fără a intra în detalii, vom aminti, în treacăt, că unii autori (Clark, 1967; Barker, 1976) etapizează prevenirea în „primară" și „secundară", pe cînd alții descriu o „prevenire respectiv primară, „secundară" și „terțiară" (McMahon și Pugh, 1970; Pflanz, 1971; Garnham și colab., 1979). Aceștia din urmă consideră că prevenirea terțiară ar avea drept scop ameliorarea senzației de jenă (*disconfort*) și a invalidității (*disability*), la cei cu boala clinică manifestă sau împiedicarea apariției complicațiilor.

În general, în literatură, termenul de „prevenire" se utilizează în sensul restrîns de prevenire primară, respectiv de împiedicare a apariției unei boli, iar prevenirea secundară, care, în accepția generală, vizează frînarea sau limitarea progresiunii procesului patologic, odată instalată boala, este descrisă sub termenul de „control sau tratament medical" *(medical management)*.

În acest context, termenul de „intervenție" are cea mai largă semnificație, cuprinzînd toate acțiunile și măsurile care au drept scop să combată, să frîneze, să limiteze sau să prevină îmbolnăvirea, indiferent că e vorba de măsuri preventive sau de acte terapeutice (McMahon, 1970; Donat, 1978). Se înțelege ușor că o intervenție medicală, avînd drept obiectiv tratamentul unei boli sau al unei situații patologice poate acționa, în același timp ,ca o măsură preventivă pentru un alt eveniment sau condiție posibilă. În mod similar, o măsură de prevenire secundară într-o situație dată, de exemplu terapia cu betablocante sau cu antiagregante plachetare după un infarct miocardic poate acționa ca o intervenție de prevenire primară, de exemplu pentru moartea subită.

Deși din punct de vedere teoretic, este necesar și obligatoriu să se facă această distincție între prevenirea primară și prevenirea secundară sau între tratament și prevenire, în definirea conceptului de reabilitare și prevenire secundară comprehensivă, ținînd cont de orientarea preventivă și integrativă a cardiologiei moderne, noi nu facem deosebire între aceste aspecte, întrucît, de cele mai multe ori, limitele dintre ele sînt indistincte și, mai ales, puțin semnificative și importante din punct de vedere practic (Moga și Orha, 1974).

Pe de altă parte, este necesar să fie reținut faptul că, deși obiectivul final în activitatea medicală trebuie să fie prevenirea sau eradicarea îmbolnăvirilor — inclusiv a CI și IM — medicina trebuie să facă eforturi interimare deosebite pentru ameliorarea condiției clinice a bolnavilor care au suferit un atac cardiac, respectiv un IM. Acțiunile și intervențiile medicale care au loc în această fază și care sînt incluse în termenul generic de „îngrijire medicală" *(medical care, medical management)* cuprind toate măsurile medicale care duc la optimizarea tratamentului curativ și a prevenirii secundare. O parte însemnată a acestei activități o constituie mă-



Scanned with OKEN Scanner

surile de reabilitare (recuperare) care, după opinia unui grup de experţi OMS, au drept scop nu numai recuperarea funcţională sau anatomică a tulburărilor sau deficienţelor produse de o anumită boală, sau a complicaţiilor acesteia, ci şi aceea de a dezvolta la optimum condiţia fizică (biologică), psihică (mentală) sau socioeconomică a bolnavilor, în vederea încadrării, respectiv reîncadrării lor active în viaţa socială.

În acelaşi timp, trebuie să fie subliniat că distincţia între „reabilitare" (recuperare) şi „prevenire secundară" este dificil de făcut, dacă nu imposibil şi că, deşi justificată din punct de vedere conceptual, din punct de vedere practic este cel puţin nerealistă, fiind inoperativă. Din acest motiv, pentru cardiologia practică, cele două activităţi, de prevenire şi recuperare, nu trebuie să fie separate una de alta şi nici de îngrijirea medicală a pacientului cu IM.

## 6.4. CONCEPTUL FACTORILOR DE RISC. FACTORI DE RISC PRIMARI ŞI SECUNDARI. FACTORI PROTECTIVI

Numeroase cercetări epidemiologice, făcute pe scară largă, în ultimele două-trei decenii, au identificat o serie de factori de risc în mediul înconjurător sau în structura şi funcţiile organismului uman, asociate cu o incidenţă crescută a CI şi, în special, a IM. Cu toate că o relaţie certă cauză-efect între aceşti factori şi IM nu a fost pe deplin stabilită şi clarificată, se acceptă în general că faptele dovedite pînă în prezent pot să constituie argumente evidente şi o bază ştiinţifică valabilă pentru instituirea unui program de prevenire care să limiteze veritabilul dezastru biologic şi social din epoca noastră, cauzat de CI şi IM.

Un factor de risc poate să fie asociat doar cu riscul apariţiei consecutive a bolii într-un viitor mai mult sau mai puţin îndepărtat — şi nu neapărat cu determinismul etiopatogenetic al CI — motiv pentru care unii autori preferă să vorbească despre „indicator de risc" *(risk indicator)*, „marcator de risc" *(risk marker)* sau „criteriu de risc" *(risk criterium)*, rezervînd termenul de „factori de risc" pentru acele caracteristici considerate mai mult sau mai puţin cauzale (Grundy, 1973; Royal College of Physicians, 1976; OMS, 1978).

Alţi autori fac distincţie între „factori de risc de mortalitate" *(mortality risk factors)*, „factori de risc de morbiditate" *(morbidity risk factors)* şi „factori de risc de invaliditate (incapacitate)" *(disability risk factors)*, considerînd că un factor de invaliditate poate opera, de asemenea, ca un factor de morbiditate sau mortalitate (Grundy, 1973; Moss şi colab., 1974; Norris şi colab., 1974).

În contrast cu evidenţa ştiinţifică masivă a rolului şi impactului factorilor de risc, au apărut în ultimii ani unele fapte şi argumente referitoare la existenţa unor „factori de protecţie" *(protective factors)*. În ciuda cunoştinţelor restrînse şi a argumentelor limitate în legătură cu aceşti



Scanned with OKEN Scanner

factori protectivi individuali sau generali, prezenţa şi acţiunea lor în determinismul bolii pot explica unele controverse sau contradicţii din epidemiologia CI şi IM (Hulley şi colab., 1977 ; OMS, 1978). Ca un exemplu, citãm faptul demonstrat recent al relaţiei inverse între lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL) şi evoluţia cardiopatiei ischemice, ceea ce pledează pentru efectul opus al acestora ca factori protectivi în comparaţie cu lipoproteinele cu densitate joasă şi foarte joasă (LDL şi VLDL), considerate ca factori de risc.

Conceptul factorilor de risc, aşa cum este general înţeles şi acceptat în practica medicală, este folositor medicului practician pentru evaluarea riscului apariţiei CI şi a evoluţiei sale şi îi permite să gîndească şi să acţioneze mai degrabă în termeni preventivi decît în termeni convenţionali terapeutici. În acest scop, este necesar să facem distincţie între factorii de risc primari şi cei secundari.

Factorii ce se află în relaţie cu mortalitatea, recidivele, complicaţiile sau invaliditatea după primul atac coronarian (respectiv IM) sînt denumiţi în general „factori de risc secundari" sau, după unii autori, „factori de prognostic" (Moss şi colab., 1974, Norris şi colab., 1974), în opoziţie cu „factorii de risc primari", care, după cum se ştie, condiţionează apariţia CI. În fapt, este extrem de dificil să se facă o distincţie clară şi o delimitare netă între factorii de risc primari şi cei secundari. Pe de altă parte, nu se ştie cu certitudine dacă unii dintre factorii cei mai larg răspîndiţi şi unanimi acceptaţi în apariţia şi evoluţia CI — cum sînt, de pildă, hipercolesterolemia, hipertensiunea sau obezitatea — continuă să opereze, odată apărut infarctul miocardic. Se pare că există unele indicii că unii dintre ei, cum ar fi hipercolesterolemia, obezitatea ş.a., nu mai au aceeaşi pondere şi semnificaţie după declanşarea accidentului ischemic coronar (Frank 1968; Shapiro şi colab., 1974; Coronary Drug Project, 1974; Elmfeldt şi colab., 1977).

Întrucît subiectul prezentării noastre îl constituie reabilitarea şi prevenirea secundară, ar fi de aşteptat să luăm în discuţie doar semnificaţia şi modul de combatere al factorilor de risc secundari, fiind logic să acceptăm teza că, prin identificarea şi controlul acestor factori de risc secundari, este posibilă realizarea unei profilaxii secundare eficiente. Cum însă cei mai semnificativi şi predictivi factori prognostici (factori de risc secundari) în infarctul miocardic acut sînt asociaţi cu faza acută a acestuia — respectiv extinderea şi gradul leziunii miocardice, aritmiile existente sau insuficienţa cardiacă —, se înţelege uşor că, odată depăşită această fază, nu se mai poate interveni cu eficienţă pentru ameliorarea prognosticului (Elmfeldt şi colab., 1977; Donat, 1978).

Cu toate acestea, există însă o serie de posibilităţi de intervenţie activă, nu numai în faza acută a IM, ci şi în convalescenţă, pentru a preveni /limita/ frîna evoluţia leziunilor miocardice şi a procesului aterosclerotic, precum şi pentru a îmbunătăţi condiţia clinică, fie că este vorba de măsuri preventive (secundare, mai ales), fie că este vorba de măsuri terapeutice medicale sau chirurgicale, care împreună realizează ceea ce noi denumim recuperare comprehensivă şi prevenire secundară (Orha, 1974).



Scanned with OKEN Scanner

## 6.5. SCOPUL, PRINCIPIILE GENERALE ŞI OBIECTIVELE CURENTE ALE PREVENIRII SECUNDARE ŞI REABILITĂRII ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

### 6.5.1. SCOPUL PREVENIRII SECUNDARE

Prevenirea secundară, într-o boală cu evoluţie cronică, aşa cum este CI şi IM, urmăreşte, după cum s-a arătat anterior, să încetinească sau să limiteze progresiunea bolii şi să prevină recidivele sau apariţia complicaţiilor şi a invalidităţii bolnavului. De fapt, din punctul de vedere mai general al cardiologiei preventive, apariţia infarctului miocardic reprezintă un eşec al medicinii preventive, întrucît evoluţia sa ar fi trebuit să fie recunoscută şi controlată din vreme. În practică însă marele interes manifestat faţă de prevenirea secundară a infarctului miocardic se explică prin prognosticul destul de rezervat după accidentul coronarian. Majoritatea autorilor care au urmărit această problemă subliniază mortalitatea extrem de ridicată, în primii 2—3 ani după infarct, şi numărul mare de recidive. În grupul de bolnavi studiat de noi şi urmărit o perioadă îndelungată (140 de cazuri, timp de aproape 10 ani), am observat o mortalitate de peste 30% în primii doi ani şi de peste 50% în primii cinci ani, la supravieţuitorii după un atac de infarct miocardic acut. Recidivele de infarct au fost de aproximativ 7 ori mai numeroase decît în grupul martor, aparent sănătos.

Scopul prevenirii secundare şi al reabilitării după infarctul miocardic acut îl constituie, în ultimă instanţă, reducerea morbidităţii (complicaţii, deteriorarea calităţii vieţii), a recidivelor şi a mortalităţii specifice, deziderat obţinut prin măsuri speciale preventive sau/şi intervenţii terapeutice. Acestea se bazează pe ipoteza că, pînă şi în acest stadiu de cardiopatie ischemică manifestă, evoluţia şi progresiunea leziunilor vasculare aterosclerotice (aterogeneza) şi a trombozei vasculare (trombogeneza) pot să fie influenţate prin intervenţii medicale asupra unor factori cardiovasculari sau metabolici. Există speranţa — bazată pe o ipoteză susţinută de numeroase cercetări experimentale şi de unele observaţii anatomoclinice — că istoria naturală a aterosclerozei poate fi favorabil influenţată şi că atît procesul aterosclerotic cît şi trombogeneza pot să fie controlate fiind, pînă la un punct, reversibile.

### 6.5.2. PRINCIPII GENERALE

Principiile de bază în programul de prevenire secundară şi reabilitare se bazează pe teza determinismului plurifactorial al factorilor de risc, pe individualizarea programului şi pe integrarea şi adaptarea dinamică a măsurilor specifice medicale la condiţiile clinice şi de viaţă ale pacientului.

*Teoria factorilor de risc* oferă baza raţională pentru prevenirea secundară şi recuperarea bolnavului cu IM şi stabileşte cînd, cum şi unde pot fi aplicate în mod optim şi eficient măsurile şi intervenţiile medicale. Din acest punct de vedere, factorii de risc, general acceptaţi şi recunoscuţi pentru IM pot fi grupaţi în : factori nemodificabili şi respectiv modificabili (sau chestionabil modificabili).

Primul grup, al factorilor nemodificabili, constă din factori primari, inalterabili şi neinfluenţabili, cum sînt : vîrsta, sexul masculin şi predispoziţia genetică.



Scanned with OKEN Scanner

Al doilea grup include două categorii de factori :

— prima categorie cuprinde boli sau tulburări, cum sînt : hipertensiunea, hipercolesterolemia, hiperglicemia (diabetul zaharat), care provoacă apariţia CI sau influenţează evoluţia ei ;

— a doua categorie constă din factori subiectivi — factori comportamentali sau de mod de viaţă — cum sînt : fumatul, sedentarismul, factori psihologici sau socioeconomici, care pot afecta severitatea CI, modifica evoluţia coronarosclerozei sau influenţa negativ condiţia clinică a pacientului cu IM.

După cum se cunoaşte din epidemiologia clinică a CI, factorii principali de risc, cu importanţă pentru prevenirea bolii sînt : regimul alimentar bogat în lipide şi hipercolesterolemia, fumatul, hipertensiunea arterială, activitatea fizică redusă (sedentarismul) şi factorii psihosociali (stresul nervos). În ciuda unor opinii divergente, se pare că aceşti factori continuă să aibă — mai mult sau mai puţin — un impact şi o pondere semnificativă pentru evoluţia CI, chiar şi după apariţia IM. De asemenea, este logic să se considere că prin corectarea şi controlul lor se poate obţine o modificare definită a evoluţiei naturale a bolii şi o influenţare favorabilă a situaţiei clinice (Elmfeldt şi colab., 1977 ; Donat, 1978 ; Garnham, 1979).

Pe de altă parte, este neîndoielnic că anumiţi factori cardiovasculari, cum sînt : volumul cardiac, gradul şi extinderea leziunilor miocardice, prezenţa anomaliilor ecg (tulburări de conducere, aritmii, modificări ST—T), insuficienţa miocardică, asocierea sau apariţia altor tulburări vasculare (cerebrale, periferice) sau metabolice (diabet), atacuri frecvente de insuficienţă coronariană (angină instabilă), tendinţa la tromboză sau embolii, pot avea o semnificaţie prognostică nefavorabilă şi pot interfera cu un risc crescut pentru apariţia complicaţiilor, reinfarctării sau decesului subit. Din acest motiv, toţi aceşti factori reclamă o atenţie deosebită şi intervenţii medicale specifice pentru corectarea sau controlul lor.

### 6.5.3. OBIECTIVELE CURENTE ALE PROGRAMULUI DE PREVENIRE SECUNDARĂ ŞI REABILITARE

Avînd în vedere toate cele menţionate anterior, putem sistematiza obiectivele principale ale programului în conformitate cu trei grupe de măsuri :

Primul grup constă în intervenţii (măsuri preventive), care au drept scop să schimbe anumite trăsături comportamentale. Din aceste măsuri fac parte : aplicarea unei diete raţionale, programul antifumat, activitatea fizică, controlul greutăţii corporale, evitarea stresului psihoemoţional.

Al doilea grup de măsuri vizează tratamentul medical al anumitor tulburări cardiovasculare, apărute sau agravate de instalarea IMA, şi controlul medical al altor tulburări sau boli asociate. În acest grup putem include : intervenţiile medicale pentru limitarea ariei infarctului şi a leziunilor miocardice, tratamentul insuficienţei cardiace, controlul aritmiilor şi combaterea lor, tratamentul hipertensiunii arteriale şi tratamentul diabetului zaharat.

Al treilea grup include intervenţiile medicale asupra mecanismelor posibile de reinfarctare sau de progresiune a leziunilor vasculare şi miocardice. Aici intră : terapia anticoagulantă şi hipolipemiantă, terapia



Scanned with OKEN Scanner

betablocantă, terapia antiagregantă plachetară, chirurgia coronariană şi aneurisectomia.

Cu un astfel de program de îngrijire medicală comprehensivă, care cuprinde acţiuni preventive, tratament medical şi măsuri reabilitative, impactul factorilor de risc asupra evoluţiei CI după IMA poate să fie redus, iar obiectivele principale şi scopul prevenirii secundare şi a recuperării pot fi atinse.

Nu trebuie să uităm că, spre deosebire de programul de prevenire primară, în care subiectul de studiu şi de intervenţie îl constituie colectivitatea, prevenirea secundară şi reabilitarea reprezintă un act terapeutic medical strict individualizat, în care se fac recomandări individuale asupra factorilor de risc şi a modului de viaţă şi se aplică intervenţii specifice medicale într-un caz dat.

Este necesar, de asemenea, să fie subliniat că programul de reabilitare şi prevenire secundară comprehensivă impune o integrare continuă şi o adaptare dinamică a componentelor sale la stadiul şi condiţia clinică a bolii şi la aspectele particulare ale vieţii pacientului.

## 6.6. METODELE ŞI MIJLOACELE UTILIZATE ÎN PREVENIREA SECUNDARĂ ŞI ÎN REABILITARE ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ ACUTĂ (INFARCTUL MIOCARDIC)

Aşa după cum s-a arătat anterior, obiectivele principale în cadrul programului de prevenire secundară şi reabilitare sînt :

— schimbarea modului de viaţă, prin intervenţia asupra factorilor de risc primari ;

— tratamentul medical al tulburărilor cardiovasculare şi asociate şi intervenţiile asupra factorilor de risc secundari ;

— intervenţia asupra mecanismului posibil al reinfarctării, apariţiei complicaţiilor sau decesului subit ;

— intervenţia directă asupra procesului aterosclerotic vascular şi frînarea evoluţiei leziunilor aterosclerotice.

### 6.6.1. MODIFICAREA MODULUI DE VIAŢĂ

Principalii factori de risc legaţi de comportamentul uman, respectiv de modul de viaţă, care interferează etiopatogenia aterosclerozei coronariene şi au un impact deosebit asupra evoluţiei cardiopatiei ischemice sînt alimentaţia neraţională, fumatul, lipsa de activitate fizică şi suprasolicitările nervoase.

#### 6.6.1.1. Alimentaţia. Stările dislipidemice. Indicaţii dietetice

Observaţiile clinice, studiile de laborator şi cercetările populaţionale au dus la acumularea unor cunoştinţe suficiente şi la elaborarea unei baze teoretice solide pentru argumentarea relaţiei dintre nivelul lipidelor serice (mai ales al colesterolului şi trigliceridelor) şi conţinutului dietei în grăsimi



Scanned with OKEN Scanner

saturate şi colesterol. În acelaşi timp, s-a dovedit prin numeroase cercetări că există o relaţie directă între stările de dislipidemie şi mortalitate, respectiv morbiditate prin cardiopatia ischemică şi, mai ales, prin infarct miocardic (Helmers, 1975 ; Kellermann, 1977). Nu s-a putut totuşi dovedi în mod cert existenţa unei legături cauzale între nivelul crescut al lipidelor serice şi procesul de aterogeneză sau apariţia complicaţiilor sale majore, deşi multe dintre cercetări au arătat că rata dezvoltării plăcii ateromatoase, precum şi procesul de trombogeneză sînt parţial influenţate de nivelul colesterolului plasmatic.

Pe de altă parte, studiile de prevenire primară au arătat că nivelul lipidelor serice poate să fie redus printr-o dietă corespunzătoare, săracă în grăsimi saturate, administrată singură sau în asociaţie cu medicaţia hipolipemiantă (Gifford şi Feistein, 1969 ; Helmers, 1975 ; Garnham, 1977).

În ciuda faptului că numeroasele trialuri preventive bazate pe intervenţia factorului dietetic (singur sau în asociere cu medicaţia), în apariţia şi dezvoltarea cardiopatiei ischemice, suferă de unele defecte metodologice, proprii tuturor trialurilor din „prima generaţie" şi provenite, în general, din luarea în considerare doar a unui factor de risc, există totuşi suficiente date care sugerează efectul profilactic probabil şi posibil al alimentaţiei în prevenirea primară a cardiopatiei ischemice.

Situaţia se prezintă întrucîtva mai puţin convingătoare şi satisfăcătoare, în ceea ce priveşte rolul factorului dietetic în prevenirea secundară a cardiopatiei ischemice, îndeosebi după un infarct miocardic acut. Astfel, la pacienţii cu o cardiopatie ischemică cronică unele studii arată că nivelul crescut al colesterolului seric continuă să reprezinte un factor de risc pentru evoluţia bolii şi apariţia recidivelor, deşi nu atît de pronunţat ca pentru primul atac (Kellermann şi Enolin, 1977). Pe de altă parte, numeroase cercetări au studiat posibilitatea obţinerii unui efect preventiv după un infarct, prin scăderea colesterolului seric cu ajutorul mijloacelor medicamentoase sau dietetice, dar rezultatele sînt contradictorii sau controversate. Unele din ele au demonstrat existenţa unei corelaţii între nivelul crescut al colesterolemiei şi reinfarctare sau moarte subită (Korsowski şi colab., 1973 ; Moss şi colab., 1976), în altele nu s-a demonstrat nici o corelaţie cu prognosticul de după infarct şi nici un efect secundar preventiv prin intervenţiile ce vizau modificarea stării de dislipidemie (Frank, 1970 ; Shanoff, 1973 ; Coronary Drug Project, 1979).

Am sublinia, din aceste studii, semnificaţia practică pe care o are lipsa unor efecte preventive în largul trial preventiv-terapeutic *Coronary Drug Project* (1979), în care au fost trataţi peste 8 000 de pacienţi între 30 şi 64 ani, cel puţin doi ani după un infarct miocardic, cu medicaţie hipocolesterolemiantă.

Această constatare cîntăreşte greu în controversa referitoare la alegerea între medicamente şi măsuri dietetice, în vederea reducerii colesterolului seric, ţinînd cont de efectele secundare, deloc neglijabile, pe care le au anumite medicamente (clofibrat, dextrotirozină, estrogeni, niacină).

Acestor rezultate controversate — parţial explicate prin aspecte metodologice, cum ar fi selectarea pacienţilor, diferenţe în alegerea obiectivelor finale (reinfarctare, deces, invaliditate etc.), perioade inegale de urmărire în timp — nu li se poate exclude, cel puţin teoretic, posibilitatea efectului preventiv al corectării dislipidemiei după un infarct miocardic. Există, opinăm noi, suficiente argumente ştiinţifice evidente care justifică recomandările dietetice, făcute în ideea că prin influenţarea metabolis-



Scanned with OKEN Scanner

mului intermediar s-ar putea obţine efecte preventive, cu atît mai mult cu cît intervenţiile dietetice nu au efecte adverse asupra stării de sănătate.

Recomandările dietetice ar cuprinde :

Restricţia în consumul total caloric, mai ales la pacienţii supraponderali ; reducerea conţinutului în grăsimi la aproximativ 20—25% din totalul caloric ; creşterea proporţiei de proteine de origine vegetală în raţia proteică zilnică ; creşterea consumului de alimente bogate în fibre proteice formatoare de gel (cum ar fi, de exemplu, pectina) ; reducerea consumului total de glucide şi, în mod special, a hidraţilor de carbon rafinaţi.

Cu alte cuvinte, aşa după cum reiese din recomandări care reprezintă concluziile comune (1981) ale Consiliului de Ateroscleroză, Consiliului de Epidemiologie şi Consiliului de Reabilitare de pe lîngă Societatea şi Federaţia Internaţională de Cardiologie, schimbările regimului de alimentaţie pot fi considerate ca parte foarte importantă a unui program comprehensiv de prevenire atît primară cît şi secundară, după un infarct miocardic.

În practica medicală — ca şi în atitudinea faţă de alimentaţie a individului — se uită adesea că o reducere relativ mică în consumul grăsimilor şi dulciurilor poate realiza o scădere importantă în conţinutul de grăsimi sau hidraţi de carbon nocivi, din totalul caloric. Este necesar să se înţeleagă atît la nivel de populaţie generală, cît şi la nivel de bolnavi că nu este vorba *(şi nici nu poate fi vorba)* despre o excludere totală din regimul alimentar a grăsimilor — chiar a celor saturate — sau a hidraţilor de carbon — chiar a celor rafinaţi — , ci este vorba despre *reducerea* consumului şi *evitarea abuzului* în aceste componente ale regimului alimentar. Realizarea acestui obiectiv poate fi obţinută prin cîteva recomandări extrem de simple :

— să se mănînce cît mai puţină carne grasă şi mai puţine gălbenuşuri de ou ; să se îndepărteze grăsimea din carnea preparată şi să se utilizeze cu zgîrcenie untul ;

— să se mănînce mai multă carne slabă de pasăre şi peşte ; să se consume carnea sub formă de rasol sau grătar şi mai puţin sub formă de friptură la tavă, tocană grasă, şniţel etc. ;

— să se consume cît mai multe legume şi fructe, mai ales sub formă de salată sau crude, şi să se evite sau să se restrîngă consumul de dulciuri şi paste făinoase ;

— să se utilizeze de preferinţă margarina slabă sau uleiurile vegetale bogate în grăsimi polinesaturate (uleiul de porumb sau de floarea-soarelui) şi să se evite sau să se restrîngă consumul de slănină, şuncă grasă, margarină grasă ;

— să se prefere consumul de lapte sărac în grăsimi (degresat), de brînzeturi slabe şi să se evite sau să se restrîngă consumul de frişcă, smîntînă ;

— să se evite sau să se restrîngă consumul de alcool şi de cafea.

### 6.6.1.2. Combaterea fumatului

Cercetări ample şi numeroase, făcu te în diverse ţări, au dus la concluzia că fumatul reprezintă un factor de risc major pentru cardiopatia ischemică. Riscul decesului coronarian este, la fumători, de două ori mai mare decît la nefumători, fiind şi mai mare la cei care fumează peste 20 de ţigări la zi, precum şi la adulţii care au început să fumeze înainte de vîrsta



Scanned with OKEN Scanner

de 20 de ani. Apariţia unui infarct miocardic nefatal este de asemenea mai mare la fumători (Rosenman şi colab., 1967 ; Evens şi colab., 1968 ; Vedin, 1974 ; Helmers, 1975 ; Vedin şi colab., 1976 ; Elnfeldt şi colab., 1977 ; Hansen şi colab., 1977 ; Denolin, 1978).

Studii prospective epidemiologice demonstrează că incidenţa cardiopatiei ischemice şi moartea prin cardiopatie ischemică este mai scăzută la subiecţii care au oprit fumatul, comparativ cu fumătorii, efectul preventiv fiind substanţial mai evident cu cît renunţarea la fumat s-a făcut la o vîrstă mai tînără. În studiile efectuate de *AHA Pooling Project*, rezultatele s-au dovedit a fi independente de ceilalţi factori de risc majori, cum ar fi hipercolesterolemia.

Diverşi autori au studiat de asemenea şi influenţa renunţării la fumat asupra prognosticului după infarct miocardic. Shapiro şi colab. (1970) au constatat, de-a lungul unei perioade de urmărire de 4—5 ani, o mortalitate dublă, la pacienţii cu infarct miocardic care au continuat să fumeze, comparativ cu cei care au renunţat. Acelaşi fenomen a fost observat şi de Oxman şi colab. (1973) care au urmărit timp de 5 ani un grup de 579 pacienţi cu infarct miocardic.

Cercetătorii de la Göteborg (Vedin, 1974 ; Elmfeldt, 1977) au demonstrat, cu date concludente, efectul de prevenire secundară al renunţării la fumat la pacienţii care au supravieţuit unui infarct miocardic. Aceşti autori au găsit o rată a reinfarctării de două ori mai mică într-o perioadă de observaţie de 5 ani, la pacienţii care au oprit fumatul.

Unii autori (Rosenmen şi colab., 1967 ; Hansen, 1977) au sugerat că relaţia dintre fumat şi evoluţia naturală a bolii coronariene este numai aparentă sau, în orice caz, este dependentă mai mult de alţi factori de risc, cum ar fi tipul psihologic (personalitatea) sau consumul de alcool. Cercetările grupului de la Göteborg, citate mai sus, precum şi cele ale lui Jenkins (1968), au arătat însă că fumatul creşte riscul decesului coronarian sau al reinfarctării, independent de alţi factori de risc, prezenţi sau absenţi în cazurile respective.

Mecanismul prin care fumatul influenţează evoluţia cardiopatiei ischemice nu este încă pe deplin lămurit, deşi s-au făcut numeroase cercetări şi s-au publicat multe lucrări în acest domeniu. Există însă fapte consistente şi o bază teoretică destul de convingătoare pentru a putea accepta o relaţie cauzală şi/sau patogenetică între fumat şi cardiopatia ischemică. Principalele ipoteze elaborate pornesc de la efectul pe care constituenţii de bază ai fumatului, nicotina şi oxidul de carbon, îl au asupra aparatului cardiovascular şi anume de la hipoxia miocardică provocată de oxidul de carbon (inhalat în plămîn) şi stimularea travaliului inimii prin secreţia de catecolamine indusă de nicotină.

Din cele expuse, rezultă, ca o concluzie rezonabilă, necesitatea depunerii tuturor eforturilor pentru a convinge bolnavii cu o cardiopatie ischemică manifestă clinic de a renunţa la fumat, mai ales cei care au suferit un atac cardiac. Cîştigul maxim pe linie de prevenire secundară îl constituie, desigur, renunţarea definitivă la fumat.

Este posibil ca, în prima perioadă după renunţarea la fumat, anumite tranchilizante sau placeboterapia să fie utilă în unele cazuri, dar nu există nici o medicaţie sau procedeu terapeutic care să asigure în mod eficient renunţarea la fumat sau să menţină individul ca nefumător, dacă nu intervine liberul arbitru şi voinţa bolnavului.



Scanned with OKEN Scanner

Apreciem că o soluție practică și eficientă pentru realizarea acestui obiectiv major al prevenirii o constituie modul personal și individualizat al abordării de către medic a acestei probleme și relația sa cu pacientul. Așa cum reiese dintr-o largă experiență internațională (Royal College Group of Physicians of London, 1976; Société Européenne de Cardiologie, 1978) o explicație clară, concretă și convingătoare a pericolelor pe care le reprezintă continuarea fumatului și stabilirea unui plan detailat și definit de prevenire complexă pot să ducă la obținerea renunțării complete și definitive la fumat.

O problemă importantă pentru practica medicală o reprezintă necesitatea unui suport continuu, a unei răbdări și a unor eforturi ferme din partea medicului de a asista, îndruma și dirija pe acei bolnavi care eșuează în încercările lor repetate de a renunța la fumat sau pe cei care nu înțeleg sau nu vor să renunțe. Atunci cînd nu se poate obține rezultatul dorit, obiectivul final de oprire a fumatului, reducerea cantității de țigări la 5—6 pe zi, evitarea inhalării fumului de țigară în plămîni sau utilizarea pipei, deși fără eficiență maximă, pot să reducă pînă la un grad oarecare riscul decesului coronarian sau al reinfarctării.

În fine, nu putem să nu admitem necesitatea de a utiliza mijloacele de educație sanitară sub forma de broșuri sau pamflete în care să fie ilustrate pericolele fumatului, mecanismele de acțiune a nicotinei, căile și mijloacele prin care se poate ajunge la renunțarea la fumat și menținerea acestui rezultat.

### 6.6.1.3. Activitatea fizică

Una din trăsăturile caracteristice ale modului de viață modern îl constituie, alături de dieta bogată și de fumat, sedentarismul, adică lipsa de mișcare datorată industrializării și urbanizării din țările dezvoltate din punct de vedere socioeconomic. Înlocuirea treptată a muncii fizice în procesul muncii, prefigurîndu-se excluderea aproape totală a efortului fizic în era roboților industriali, mijloacele de locomoție din transportul public sau personal imprimă vieții omului contemporan un pronunțat caracter sedentar.

Alături de numeroasele efecte fiziologice negative, a căror discutare în detaliu nu își găsește locul în prezenta noastră lucrare, această modificare comportamentală contribuie în mod hotărîtor la o tulburare cronică a balanței calorice, favorizînd supraponderea și, nu rareori, hipertensiunea arterială.

Efectul protector al activității fizice față de apariția și dezvoltarea aterosclerozei, în general, și a cardiopatiei ischemice, în special, a fost sugerat încă de cercetările făcute de Norris și colab. (1968) asupra șoferilor și taxatorilor de autobuze din Londra și, mai apoi, au fost confirmate și de alți numeroși cercetători. Cu toate acestea nu toate studiile populaționale dovedesc această relație. Astfel, în cadrul studiului *North-Karelia Project*, cercetările epidemiologice, efectuate într-una din zonele cu cea mai mare mortalitate prin infarct miocardic, au arătat în mod evident că, pînă și activitatea fizică grea (ocupația de bază a locuitorilor fiind tăietori de lemne) nu reușește să protejeze contra cardiopatiei ischemice, dacă sînt prezenți alți factori majori de risc, cum ar fi hiperlipidemia, hipertensiunea, fumatul sau obezitatea.

Pe de altă parte, nu există o evidență clară referitor la felul activității fizice, la frecvența sau intensitatea acesteia, necesare pentru realizarea



Scanned with OKEN Scanner

efectului profilactic, preventiv. Datele mai precise în această direcţie se referă la efectul în prevenirea secundară al exerciţiilor fizice, în special după apariţia unui infarct miocardic, aspect care va fi discutat mai pe larg într-un alt capitol. De asemenea, în legătură cu baza fiziologică a recomandărilor pentru exerciţii fizice şi practicarea lor sistematică nu vom face în cele ce urmează decît unele comentarii generale.

Studii şi observaţii clinice (Bruce, 1974 ; Sonne, 1973 ; Orha, 1977 ; Hollmann, 1982 ; Kavanagh, 1982) au arătat că activitatea fizică îmbunătăţeşte capacitatea de efort la cei care au suferit de un infarct miocardic. Mai mult chiar decît atît, unii autori arată în cercetările întreprinse că incidenţa reinfarctării şi/sau severitatea acesteia sînt scăzute semnificativ la cei care practică exerciţii fizice sistematice (Rechnitzer şi colab., 1977 ; Kellermann şi Denolin, 1977). De asemenea, se arată, în trialurile clinice de prevenire secundară şi reabilitare, că activitatea fizică s-a dovedit a fi un factor important în reducerea mortalităţii după infarct miocardic (Rechnitzer, 1963 ; Kellermann, 1973 ; Orha şi Marcus, 1970 ; Holmann, 1982).

Există însă şi autori care neagă efectul benefic posibil al activităţii fizice (Arday, 1979 ; Ross, 1982) sau recomandă multă prudenţă şi rezervă în practicarea unor exerciţii fizice mai intense, cum ar fi de exemplu *jogging*-ul, în vogă în ultimii ani, mai ales în S.U.A. S-au publicat, în ultimii ani, morţi subite sau premature, atribuite unor activităţi fizice care depăşeau probabil capacitatea de efort şi posibilităţile de adaptare ale aparatului cardiovascular.

Unul din aspectele mai puţin controversate este practicarea, după vindecarea unui infarct miocardic, a unor exerciţii şi reluarea treptată a unei activităţi fizice controlate, conform capacităţii funcţionale cardiovasculare.

Efectul reabilitativ al recuperării funcţionale, cît şi cel preventiv secundar al activităţii fizice sistematice, este astăzi, în mod general, acceptat de cei mai mulţi autori, chiar dacă mecasismul prin care activitatea fizică ar interveni în istoria naturală a bolii este mai greu de dovedit sau este parţial controversat.

Baza fiziologică şi recomandările de activitate fizică şi antrenament sînt explicate într-un alt subcapitol. Aici, vom comenta pe scurt efectul secundar profilactic posibil al activităţii fizice.

O serie de studii (Report of Task Force, 1974 ; Bruce şi colab., 1977) au arătat că activitatea fizică îmbunătăţeşte capacitatea de muncă a pacienţilor care au avut IM. Alţi autori au arătat că reapariţia şi gravitatea infarctului scad cînd pacienţii, după IM, participă la un program de antrenament fizic (Rechnitzer şi colab., 1977). În sfîrşit, unii autori au considerat că este posibil să demonstrăm o reducere a mortalităţii după IM prin programe clinice de antrenament (Kellermann şi colab., 1977 ; Rechnitzer şi colab., 1977).

După IM, pacienţii vor consulta medicul, înainte de a porni orice activitate fizică. Persoanele mai în vîrstă, pacienţii obezi şi cei cu afecţiuni cardiovasculare vor fi permanent şi riguros controlaţi sub raportul intensităţii, duratei, frecvenţei şi tipului de exerciţii practicate.

Toate formele de exerciţiu dinamic, ritmic, mai ales cele care solicită grupuri mari de muşchi, au un efect pozitiv. Medicul va avea în vedere atît activităţile fizice din procesul muncii, cît şi cele din timpul liber (Brousetet, 1973 ; Schiller şi Baker, 1976 ; Denolin, 1978 ; Hellerstein, 1978 ; Kallio, 1978).



Scanned with OKEN Scanner

Se va evita suprasolicitarea capacității cardiovasculare printr-o activitate fizică grea și, mai ales, prin activități ce necesită eforturi izometrice. Implicațiile hemodinamice ale acestor tipuri de activități, mai ales creșterea numărului bătăilor inimii și ridicarea presiunii arteriale, ca și sporirea activității ventriculare, pot fi dăunătoare pentru un pacient care a suferit un IM.

Sfatul cel mai bun este încurajarea pacientului de a se întoarce la vechile sale activități recreative sau, dacă avea obiceiuri sedentare, să i se propună un program treptat de exerciții pentru timpul liber. Acesta va include gimnastica simplă, mersul vioi, pe jos, la serviciu și acasă (dacă distanța nu este prea lungă), urcatul scărilor și dealurilor, alergatul, mersul pe bicicletă, înotul. Toate aceste activități vor fi conforme cu condiția pacientului (stare clinică, vîrstă, preferințe, posibilități).

Este de asemenea recomandabil ca pacientul să se întoarcă la ocupația sa, după revenirea din faza acută de IM și după convalescență, dacă nu există contraindicații medicale. Reluarea ocupațiilor profesionale și practicarea exercițiilor fizice reprezintă pentru profilaxia secundară cea mai bună cale de a obține un profit fiziologic net sau, cel puțin, unul psihic (Schiller și Baker, 1978).

### 6.6.1.4. Controlul greutății corporale

Există un consens medical că obezitatea este un factor de risc în producerea cardiopatiei ischemice. De zeci de ani, datele furnizate de diversele studii în materie au arătat că obezitatea este un factor major de risc pentru mortalitatea prin cardiopatie ischemică.

Valabilitatea acestor probe a fost însă pusă la îndoială, nedescoperindu-se nici o legătură între obezitate și ateroscleroză sau complicațiile acesteia (Hansen și colab., 1977) și, chiar dacă ar exista probe privind efectul advers al obezității, ele nu ar putea fi considerate concludente (International Society of Cardiology, 1973; Royal College of Physicians, 1976).

Numeroase studii mai confirmă faptul că există o relație între greutatea corpului și alți factori majori de risc, cum ar fi presiunea arterială crescută, hiperlipidemia și hiperglicemia. Astfel, efectul advers al supragreutății corporale, chiar dacă nu este deplin independent, poate acționa în principal prin acești factori de risc.

Legat de profilaxie, nu există încă probe concludente că reducerea greutății pacienților cu IM ar fi urmată de o reducere a ratei de mortalitate sau a celei de recidivă de infarct. Norris și colab. (1974) nu au găsit nici o influență a obezității asupra mortalității după IM, în timpul unei perioade îndelungate de observație (3 și respectiv 6 ani), efectuate asupra unui număr de 530 pacienți cu IM. Acești autori au descoperit o mortalitate de 30%, 34% și 43% (respectiv 43%, 49% și 59%) la pacienții subponderali, cu greutate normală și respectiv supraponderali. Diferențele dintre aceste grupuri nu sînt semnificative din punct de vedere statistic.

Chiar dacă rămîne doar o presupunere că obezitatea în sine nu este un factor de risc semnificativ, fie primar fie secundar, corectarea obezității se recomandă datorită legăturii acesteia cu hipertensiunea, hiperlipidemia, diabetul și de asemenea cu capacitatea cardiopulmonară, cu cea



Scanned with OKEN Scanner

fizică de efort și cu unele probleme psihosociale (International Society of Cardiology, 1973; Royal College of Physicians, 1976).

În practica medicală, obiectivul de urmărit în legătură cu greutatea corporală trebuie să fie, pentru toți indivizii, acela de păstrare a „greutății ideale". Pentru majoritatea țărilor, există tabele pentru greutatea corporală, pe vîrste, sexe, constituție etc. Nu recomandăm formule generale, cea mai bună metodă rămînînd folosirea normelor menționate pe plan local, fiziologic, demografic.

Accentul pus pe controlul greutății la pacienții obezi cu IM va fi coroborat în mare măsură cu prezența altor factori majori de risc, cum ar fi hipertensiunea, hiperlipidemia, fumatul și sedentarismul, factori care necesită o atenție mai mare și o intervenție mai activă decît obezitatea propriu-zisă.

Cheia reducerii obezității constă în principal în reducerea aportului alimentației și în practicarea unor activități fizice. În cazurile extrem de grave, se pot adăuga și unele medicamente, ca intervenție medicală complementară (diuretice, anorexigene etc.).

#### 6.6.1.5. **Stresul psihosocial**

Problemele legate de impactul general al stresului, ca factor de risc pentru cardiopatia ischemică, și aspectele particulare ale stresului psihosocial în programul de reabilitare demonstrează că apartenența bolnavilor la anumite tipuri psihologice comportamentale (A și B), unele modificări sau caracteristici ale mediului fizic sau socioeconomic, evenimentele din viața emotivă a pacientului au aceeași importanță pentru profilaxia secundară ca și pentru cea primară. Bruhn și colab. (1974) susțin că factorii psihosociali au aceeași influență asupra mortalității și recidivei infarctului după un IM anterior ca și asupra apariției și evoluției aterosclerozei și cardiopatiei ischemice.

Este unanim acceptat și fundamentat că stresul psihologic acut poate precipita ocazional aritmiile, infarctul miocardic și moartea instantanee la persoanele susceptibile. Totuși, este greu de dovedit să stresul psihosocial cronic influențează decisiv cursul natural al bolii după IM. Evitarea acestui tip de stres sau combaterea lui sînt probleme dificile și controversate. Este totuși posibilă modificarea sau rezolvarea unor situații stresante care decurg din motive personale, familiare sau sociale. Medicul va trebui să-și sfătuiască pacienții asupra rolului stresului psihosocial în dezvoltarea bolii iar tentativele de combatere a efectelor stresului, prin metode psihologice sau cu medicamente, trebuie să facă parte din practica medicală.

### 6.6.2. TRATAMENTUL MEDICAL AL UNOR AFECȚIUNI CARDIOVASCULARE ȘI A ALTOR TULBURĂRI/BOLI

După cum s-a arătat mai sus, factorii legați de morbiditate, de reinfarctare și de mortalitatea după un IM se numesc factori secundari de risc. Unii dintre ei sînt mult mai legați de mortalitate, alții de posibilitatea declanșării unui nou infarct și de istoria naturală a cardiopatiei ischemice după apariția unui infarct miocardic.



Scanned with OKEN Scanner

Factorii de risc care ne oferă cele mai multe date legate de decesul după un IM sînt legaţi de mărimea leziunii miocardice, de volumul cardiac şi cardiomegalie, de insuficienţa cardiacă, de aritmiile maligne sau de defectele de conducere, de prezenţa anevrismului ventricular etc. Riscul morbidităţii şi reinfarctării fatale, aşa cum au fost demonstrate de grupul de cercetare de la Göteborg, nu este legat de factorii de risc primari (Vedin şi colab., 1977; Donat, 1978).

Cursul clinic ulterior al bolii este asociat cu alte tulburări şi factori care interferează cu evoluţia leziunilor aterosclerotice şi cu procesul trombogenic: factori primari de risc (cum ar fi hipertensiunea, hiperlipidemia, fumatul) sau cu alterarea funcţiilor trombocitare.

O cerinţă a profilaxiei secundare este cîntărirea tuturor acestor factori. Este obligatorie instituirea unui tratament medical de bază care să includă, printre altele, şi detectarea complicaţiilor şi a factorilor de risc, luarea de măsuri de reabilitare, incluzînd educaţia pacientului, precum şi o perioadă îndelungată de urmărire.

Accentuăm din nou că măsurile de reabilitare şi cele profilactice secundare alcătuiesc o parte esenţială din tratamentul medical comprehensiv după un infarct miocardic.

### 6.6.2.1. Măsuri limitative ale întinderii/mărimii infarctului miocardic şi a gradului leziunilor miocardice

Datele existente sugerează că amploarea infarctului este un determinant major al morbidităţii şi mortalităţii după IM. De asemenea, determinarea întinderii infarctului poate oferi o bază ştiinţifică pentru terapie şi un indiciu pentru prognostic (Sobel şi colab. (1972). În plus, aşa cum au arătat mulţi autori (Braunwald şi Matoko, 1973) infarctul miocardic nefiind un eveniment static, ci un proces cu evoluţie dinamică, determinarea mărimii infarctului şi extinderea sa posibilă pot servi nu numai orientativ pentru terapie şi evaluare în faza acută a bolii, ci şi ca bază ştiinţifică pentru reabilitare şi profilaxie secundară.

Scopul acestei prezentări nu este analiza amănunţită a metodelor utilizate pentru determinarea întinderii şi severităţii leziunilor miocardice. Vrem doar să subliniem importanţa estimării enzimatice (determinarea enzimelor SGOT, LDH, CPK şi a izoenzimelor LDH şi CPK) legată de metodele electrofiziologice (inclusiv *mapping*-ul ecg).

Măsurile terapeutice sînt orientate fie înspre creşterea fluxului coronar arterial, fie spre reducerea cererii de oxigen a miocardului. Deoarece scopul discuţiei noastre este reabilitarea şi profilaxia secundară după IM, nu vom intra în detalii, ci vom reaminti doar că folosirea medicaţiei adrenergetice-betablocante, care reduce cererea de oxigen, poate avea o valoare preventivă secundară, putînd fi folosită chiar şi în prima etapă a IM.

### 6.6.2.2. Combaterea insuficienţei cardiace

În ciuda tratamentului clinic modern cu diuretice şi glicozide, se pare că insuficienţa cardiacă şi cardiomegalia reprezintă încă un factor de risc secundar important la pacienţii care au suferit un IM.



Scanned with OKEN Scanner

Studiile clinice şi cercetările prospective au indicat o rată mai mare de evenimente fatale la pacienţii cu IM şi cu insuficienţă cardiacă iminentă sau incipientă şi/sau cu cardiomegalie (Moss şi colab., 1976; Norris şi colab., 1974). Mai mult, studiile epidemiologice demonstrează că insuficienţa cardiacă implică un risc mai mare de mortalitate în comparaţie cu prezenţa în antecedente a unui infarct miocardic (Elmfeldt şi colab., 1977; Graham şi colab., 1979).

Pare anacronic în raport cu tehnologia medicală avansată existentă şi cu metodele sofisticate de evaluare a funcţiilor cardiace, dar este încurajator pentru practica medicală să descoperim că observaţiile clinice obişnuite, dacă sînt folosite corect şi eficient, pot detecta insuficienţa cardiacă iminentă. Mulţi autori au arătat că datele simple ale examenului clinic, precum şi semnele clinice precoce, cum ar fi polipneea, tahicardia, congestia pulmonară etc., au aceeaşi putere predictivă, ca şi insuficienţa cardiacă manifestă (Helmers, 1975, Kitchin şi colab., 1977; Vedin şi colab., 1977).

Identificînd bolnavii foarte vulnerabili care au avut IM înainte de apariţia semnelor de insuficienţă cardiacă congestivă, putem îmbunătăţi profilaxia secundară şi putem evita accidentele mortale după IM.

Nu vom detalia aici tratamentul clinic al insuficienţei cardiace. Vom accentua doar necesitatea acordării unei atenţii deosebite diagnosticului iniţial, evaluării clinice complete a pacientului post-IM (a nu se uita toleranţa la exerciţii fizice. Vezi capitolul 3), alegerii adecvate a glicozidelor şi diureticelor, precum şi urmăririi corecte şi îndelungate a pacientului.

Nu trebuie să uităm că schema de tratament a bolnavilor cu insuficienţă cardiacă după IM va cuprinde prescripţiile de alimentaţie (reducerea NaCl), prescripţiile legate de activitatea fizică şi de odihnă, controlul altor factori de risc existenţi şi/sau concomitenţi, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea, fumatul etc.

### 6.6.2.3. Combaterea aritmiilor

Există probe concludente asupra faptului că un procent mare de decese după un IM apar brusc, datorită aritmiilor necontrolate. De asemenea rezultă clar că multe forme de aritmii şi blocuri se datorează înrăutăţirii cursului firesc al CI după un IM.

Unii autori consideră că aritmiile agravează prognosticul după IM, independent de gravitatea aterosclerozei coronariene. Alţi autori au demonstrat că posibilitatea de diagnosticare a aritmiilor, fie în faza incipientă, fie de-a lungul unei perioade îndelungate de urmărire după un IM, este legată de prezenţa altor factori de risc secundari, cum ar fi cardiomegalia şi insuficienţa cardiacă, amploarea şi gravitatea leziunilor miocardice, presiunea arterială crescută (Denborough şi colab., 1968; Vedin şi colab., 1975; Kitchin şi colab., 1977).

Multe studii s-au dedicat bătăilor ventriculare premature (BVP). Apariţia acestora, fie în faza iniţială a spitalizării datorate unui IM, fie în perioada de urmărire (Moss şi colab., 1974), în repaus sau după un test cu exerciţii (Vedin şi colab., 1977), are o valoare predictivă pentru mortalitatea într-o perioadă de 2—5 ani după IM, mai ales cînd BVP sînt frecvente (mai mult de 10 pe minut), complexe (perechi, bigeminate, tahicardie ventriculară) sau premature.



Scanned with OKEN Scanner

În ciuda acestor date convingătoare, proiectul OMS privind „Simptomele prodromale în IM și decesul subit" nu a reușit să ofere date edificatoare în această problemă. Tot astfel, încercările actuale privind profilaxia secundară cu medicamente antiaritmice oferă rezultate controversate, dacă se au în vedere doar aritmiile (Korsowsky și colab., 1973; Elmfeldt și colab., 1977).

Totuși, nu există nici o îndoială privind necesitatea identificării și controlării aritmiilor maligne, atît în faza incipientă, cît și după IM.

Nu intră în scopul acestui capitol analiza în detaliu a terapiei antiaritmice. Vom da doar cîteva indicații privind practica medicală curentă.

— Pînă în prezent, nici un agent antiaritmic nu a fost declarat ideal de către corpul medical. Cu toate acestea, în mod obșinuit, se folosesc chinidina, procainamida și agenții betablocanți.

— În tratamentul de atac se începe cu chinidina sau cu procainamida, dacă BVP nu sînt legate de rata frecvenței sau de activitatea fizică. Deși există o mare posibilitate de apariție a efectelor secundare la aceste medicamente, după o perioadă de tratament cronic, cel puțin 50% din bolnavi vor putea tolera tratamentul îndelungat cu chinidină sau cu procainamidă.

— Cînd BVP sînt legate de frecvența cardiacă sau de activitatea fizică, agenții betablocanți pot avea un efect clar pozitiv în comparație cu alte medicamente antiaritmice.

— Indiferent de agentul terapeutic folosit, este important să documentăm eficacitatea, monitorizînd ecg-ul, ambulatoriu și pe termen scurt. Dacă terapia nu este eficientă sau apar efecte colaterale în urma administrării medicamentelor, tratamentul se va întrerupe. Dispariția completă a BVP nu va fi necesară întotdeauna pentru a preveni sau a reduce mult posibilitatea morții subite, mai ales dacă dozele zilnice duc la efecte secundare.

— Dacă apare aritmia ventriculară gravă și refractară (de exemplu, tahicardia ventriculară sau fibrilația), iar agenții antiaritmici sînt insuficienți, s-a dovedit eficientă implantarea unui defibrilator automat (un dispozitiv care recunoaște automat și tratează fibrilația ventriculară) sau operația coronariană sau aneurisectomia ventriculară.

### 6.6.2.4. Combaterea hipertensiunii

Studiile epidemiologice au arătat că presiunea arterială ridicată este un factor important de risc pentru CI, inclusiv pentru IM. Mecanismul prin care presiunea arterială crescută acționează în dezvoltarea CI este de accelerare a aterosclerozei; de asemenea hipertrofia ventriculară asociată poate contribui la instalarea ischemiei miocardice și la infarct (Rabtin și colab., 1977).

În ciuda faptului că trialurile preventive actuale au scos în evidență efectul pozitiv al reducerii presiunii arteriale mari asupra numărului total de complicații vasculare și asupra mortalității, totuși, pînă în pre-

zent, nu există probe clare care să dovedească indiscutabil că tratamentul hipertensiunii reduce riscul IM. Astfel, într-un studiu din SUA *(Veterans Administration Study)* (259 hipertensivi trataţi faţă de 264, grup de control) numărul de complicaţii a fost de 4 ori mai mare în grupul de control, infarctul fatal a fost de asemenea de două ori mai frecvent în grupul de control, dar infarctul nefatal a fost ceva mai frecvent în grupul de hipertensivi trataţi (Hansen şi colab., 1977).

Pe de altă parte efectul preventiv al anumitor medicamente hipertensive — mai ales al betablocantelor — s-ar datora şi efectelor metabolice şi neurologice, în afară de consecinţele directe de reducere a hiperpresiunii arteriale.

Impactul hipertensiunii şi efectul tratamentului asupra pacienţilor hipertensivi după un IM este şi mai controversat. Mai mulţi autori au demonstrat o rată mai mare de mortalitate sau/şi posibilitatea unui nou infarct la pacienţii hipertensivi după un IM (Frank, 1968; Kitchin, 1977; Moss şi colab., 1976). Alţi autori nu au putut demonstra acest lucru. Unii autori au arătat că, în ciuda tratamentului antihipertensiv (Hansen şi colab., 1977), posibilitatea de a dezvolta un infarct nefatal este de două ori mai mare într-o perioadă de 2 ani după primul IM, în comparaţie cu rata unor noi infarcte la pacienţii normotensivi cu IM în antecedente (Elmfeldt şi colab., 1977).

Ca şi în cazul profilaxiei primare, mulţi autori au descoperit că riscul mortalităţii şi posibilităţii unui nou infarct, la pacienţii hipertensivi cu un IM anterior, este mult mai mare în prezenţa altor factori, cum ar fi mai ales fumatul, cardiomegalia sau insuficienţa cardiacă, diabetul etc. (Hansen şi colab., 1977; Société Européenne de Cardiologie, 1978).

În ciuda tuturor controverselor menţionate şi a incertitudinilor existente, hipertensiunea arterială constituie un factor de risc secundar foarte important, după un IM, şi justifică pe deplin atenţia specială ce i se acordă.

Rezultă necesitatea controlului riguros şi sistematic al hipertensiunii la pacienţii cu un IM în antecedente.

În continuare vom rezuma aspectele generale ale tratamentului medical.

— În majoritatea cazurilor, presiunea arterială ridicată beneficiază de un sistem eficient de control, datorită unei game largi de medicamente antihipertensive existente în prezent. În tratarea pacientului cu IM hipertensiv, medicul trebuie să facă aprecierea cauzei, tipului şi gradului de hipertensiune, prescrierea unui regim desodat adecvat, controlul altor factori majori de risc ai aterosclerozei coronariene (cum ar fi fumatul, viaţa sedentară, obezitatea), alegerea adecvată a medicamentelor, avînd în vedere efectele colaterale şi efectele nefavorabile, posibile, ale unor medicamente hipotensive asupra funcţiilor cardiace şi, în sfîrşit, urmărirea adecvată a bolnavului.

— Administrarea medicamentelor antihipertensive se va face conform unui plan etapizat („în trepte"), propus în 1978 de un comitet de experţi OMS (WHO, 1978).

— O problemă importantă este încrederea şi colaborarea pacientului precum şi dorinţa sa de refacere. În această direcţie sînt foarte importante educaţia sanitară, un program de urmărire bine întocmit, o atitudine pozitivă a personalului medical (Gifford, 1977).



Scanned with OKEN Scanner

### 6.6.2.5. Tratamentul diabetului zaharat și a altor afecțiuni metabolice

*Diabetul zaharat.* Prima problemă legată de profilaxia secundară după IM este necesitatea controlului hiperglicemiei la pacientul cu diabet existent sau cu hiperglicemie subclinică, în scopul prevenirii complicațiilor aterosclerozei ulterioare, recidivei infarctului miocardic și/sau a decesului la pacienții care au suferit un prim IM.

Cea de-a doua problemă este cea a tratamentului pacienților de diabet la care trebuie controlată nu numai hiperglicemia dar și alți factori legați de prognosticul leziunilor vasculare, cum ar fi hipercolesterolemia, hipertensiunea, fumatul, obezitatea etc.

Experiența acumulată din studiile epidemiologice demonstrează că riscul apariției complicațiilor vasculare la pacienții diabetici se leagă de toți acești factori. Tratamentul efectiv va include deci controlul tuturor acestora.

Unii autori au arătat că efectele preventive ale tratamentului medicamentos al diabetului nu sînt datorate numai efectului hipoglicemiant și că unele medicamente, ca de exemplu tolbutamida, ar putea avea un efect secundar preventiv la bolnavi cu IM. Rezultatele contradictorii ale încercărilor profilactice cu tolbutamidă, în absența diabetului (Paasikivi, 1970) par să elimine această formă de intervenție profilactică secundară după IM.

Corectarea *hipotiroidismului* și a *hiperuricemiei* poate avea, în unele situații, o valoare profilactică secundară avînd în vedere implicațiile acestor afecțiuni metabolice în aterogeneză și tromboză. Astfel, diagnosticarea precoce a hipotiroidismului și aplicarea tratamentului său specific corectează și hipercolesterolemia asociată.

În legătură cu terapia adecvată pentru corectarea hiperuricemiei, pare foarte promițător efectul profilactic posibil, secundar al sulfinpirazonei, un nou medicament antiuric.

## 6.6.3. INTERVENȚIILE MEDICALE ASUPRA MECANISMULUI POSIBIL DE RECIDIVARE A INFARCTULUI MIOCARDIC. PREVENIREA PROGRESIUNII LEZIUNILOR VASCULARE ATEROSCLEROTICE ȘI TROMBOTICE

### 6.6.3.1. Terapia anticoagulantă

Există un număr mare de studii care se ocupă cu posibilitatea efectului profilactic secundar al terapiei anticoagulante (Breddin și colab., 1979; Gifford și colab., 1969; Gross și colab., 1973; International Anticoagulant Review Group, 1970). Din aceste date rezultă că anticoagulantele exercită un efect benefic asupra pacienților cu IM mai ales asupra celor cu decompensare ventriculară stîngă, cu mărire a inimii și fibrilație atrială, dar nu există probe concludente ale efectului profilactic secundar al tratamentului pe termen îndelungat.

Alte studii, totuși, n-au reușit să indice nici un efect profilactic secundar al terapiei îndelungate cu anticoagulante.

Deși nu se poate exclude posibilitatea ca medicamentele anticoagulante să aibe un efect profilactic secundar, o trecere critică în revistă a



Scanned with OKEN Scanner

studiilor întreprinse pînă în prezent sugerează că efectul pozitiv posibil nu poate fi în mod clar demonstrat datorită, mai ales, metodologiei aplicate şi selectării pacienţilor trataţi (Gifford şi colab., 1969 ; Gross şi colab., 1972). Pe de altă parte, avantajul posibil trebuie apreciat în comparaţie cu dezavantajele şi, chiar, cu riscurile tratamentului, mai ales cele ale complicaţiilor hemoragice. Alţi autori, printre care Harvald (1962) sînt de părere că indicarea medicaţiei anticoagulante nu pare justificată ca tratament de rutină, după un IM.

Pe de altă parte, după cum au demonstrat multe studii (Elmfeldt şi colab., 1977), o mare parte dintre decesele care apar după infarct miocardic sînt subite, mai probabil datorită aritmiilor maligne şi nu trombozei coronariene. Deoarece orice efect pozitiv al terapiei cu anticoagulante este legat de profilaxia tromboemboliilor, efectul posibil profilactic secundar al terapiei îndelungate cu anticoagulante pare a fi limitat. Din acest motiv nu se recomandă aplicarea acestei terapii decît la pacienţii cu IM în prealabil selecţionaţi.

### 6.6.3.2. Terapia hipolipemiantă

După cum s-a analizat în paragraful legat de regimul alimentar şi de hiperlipidemie, un factor primar de risc pentru IM este hipercolesterolemia. Unele studii despre profilaxia secundară au arătat legătura dintre colesterol şi posibilitatea apariţiei unui nou infarct (Jenkins şi colab., 1976 ; The Coronary Drug Project Research Group, 1973), în timp ce alte studii nu au reuşit să demonstreze acest lucru (Shapiro şi colab., 1970).

Efectele medicamentelor care reduc lipidele sînt documentate substanţial prin cercetări făcute cu clofibrat, niacin, estrogeni (International Society of Cardiology, Council of Rehabilitation, 1973 ; Royal College of Physicians of London and British Cardiac Society, 1975 ; 1976 ; Société Européenne de Cardiologie, 1971 ; Vedin şi colab., 1976). Eficacitatea acestui tratament este însă controversată şi, din păcate, nesatisfăcătoare, în ceea ce priveşte prevenirea secundară a complicaţiilor postinfarct. În această direcţie, rezultatele sînt asemănătoare celor obţinute cu anticoagulante. Mulţi autori au părerea că nu merită să investim eforturi şi resurse (timpul cercetătorului, al pacienţilor şi bani) pentru a explora efectul secundar, posibil, al anticoagulantului şi respectiv hipolipemiantului (Elmfeldt şi colab., 1977 ; Garnham şi colab., 1979).

### 6.6.3.3. Terapia cu betablocante

Cînd analizăm efectul profilactic, secundar, posibil al terapiei cu betablocante la pacienţii cu IM, este necesar să analizăm efectul pozitiv al acestor medicamente în diferite condiţii clinice cardiovasculare, incluzînd angina pectorală, aritmiile şi hipertensiunea arterială. După cum s-a afirmat anterior, toate aceste condiţii clinice reprezintă factori importanţi secundari de risc pentru cursul clinic al cardiopatiei ischemice după primul IM. Sînt substanţiale datele acumulate despre avantajele agenţilor betablocanţi în aceste condiţii.

Influenţînd asemenea situaţii, putem realiza un efect profilactic secundar. Folosirea pe termen lung a demonstrat şi un efect protector cu



Scanned with OKEN Scanner

influenţă favorabilă asupra prognosticului bolnavilor care au suferit de infarct miocardic. Se discută şi despre un efect protector posibil şi asupra altor categorii de bolnavi (cu afecţiuni ale arterelor coronare care nu au avut infarct miocardic). Betablocantele pot fi utilizate în tratamentul de fond, influenţînd simptomatologia şi ameliorînd prognosticul în cardiopatia ischemică.

Studiile experimentale sugerează că betablocantele pot spori rata de supravieţuire a animalelor, pot reduce incidenţa fibrilaţiei ventriculare în faza incipientă după ligaturarea unei artere coronare şi, de asemenea, pot reduce tahicardia şi aritmiile după IM (Khan şi colab., 1973 ; Laky, 1982).

Mecanismul posibil de acţiune a fost evaluat de mulţi autori. Efectul terapeutic principal se datorează reducerii consumului miocardic de oxigen ca urmare a reducerii tonusului simpatic cu bradicardie şi hipertensiune. Medicamentele betablocante adrenergice pot reduce şi viteza contracţiei miocardice sau a activităţii ectopice ventriculare. Prin acţiunea bradicardizantă, aceste medicamente determină o alungire a intervalului diastolic, ceea ce duce la o mai bună irigare a miocardului.

În felul acesta se poate explica efectul de reducere a mortalităţii prin administrare cronică a betablocantelor după infarct, ceea ce sugerează că acest tratament are un efect profund în timpul fazei iniţiale de dezvoltare a ischemiei. De asemenea, terapia cu betablocante poate preveni, de exemplu, dezvoltarea şi extinderea infarctului la limita de suprafaţă a zonei ischemice. Mulţi autori consideră că acest efect este limitat sau îndoielnic dacă se administrează foarte devreme, în cursul atacului cardiac, propranolol sau alte betablocante.

Aceste observaţii justifică încercările clinice de evaluare a avantajului folosirii betablocantelor după IM. Unii autori au descoperit la administrarea prelungită a betablocantelor (propranolol, alprenol, oxprenolol şi practolol), o incidenţă mai redusă de reinfarctare (Vedin şi colab., 1975 ; Ahlmark-Saetre, 1976 ; Ross, 1976). Alţii au raportat mai puţine decese şi o mortalitate redusă fie în primele 1—2 luni după IM, sub terapia cu betablocante, sau în 1—2 ani după o administrare prelungită a acestora (Snow, 1966 ; Grenn, 1977).

În ciuda faptului că unii autori nu au reuşit să demonstreze vreun efect pozitiv asupra mortalităţii, cît şi privind posibilitatea declanşării unui nou infarct (Norris şi colab., 1974), concluzia generală care se degajă din cercetările întreprinse susţine întrebuinţarea betablocantului, cu o activitate agonistică parţială, ca o măsură preventivă la pacienţii care au depăşit faza acută, după IM (Elmfeldt şi colab., 1977, Garnham şi colab., 1979).

Această concluzie nu se aplică încă medicamentelor betablocante fără activitate agonistă, intrinsecă, fiind necesare trialuri preventive pentru a evalua avantajul lor posibil.

### 6.6.3.4. Medicamente cu efect antiagregant plachetar

Rolul plăcuţelor sanguine în patogeneza trombozei şi aterosclerozei şi implicit în dezvoltarea infarctului miocardic este unanim acceptat. Abordarea mecanismului şi a factorilor ce intervin în trombogeneză a



Scanned with OKEN Scanner

contribuit la precizarea atitudinii terapeutice. Astfel, au fost utilizați diferiți agenți terapeutici care să influențeze agregabilitatea plachetară, cu scopul influențării profilaxiei secundare a afecțiunilor coronariene.

În încercările profilactice au fost evaluați : clofibratul, dipiridamolul, acidul acetilsalicilic și sulfinpirazona, care sînt folosite numai în cazuri-limită. Detaliile sînt incluse în capitolul 5.

Situația cu privire la eficiența clofibratului și a dipiridamolului, în profilaxia secundară după IM acut, reflectată de numeroase studii, este decepționantă și nu pare justificată continuarea cercetărilor.

Acidul acetilsalicilic (ASA) (aspirina) este agentul cel mai cunoscut și folosit care modifică comportamentul plăcuțelor prin efectul inhibitor asupra agregării plachetare secundare, evaluîndu-se, în multe studii, rolul său posibil în tratamentul afecțiunilor ischemice. Aplicarea în încercări profilactice ample sugerează, de asemenea, că ASA ar putea avea un efect profilactic secundar cu condiția ca tratamentul să fie îndelungat după IM.

Avantajele întrebuințării regulate a ASA se traduc prin scăderea posibilității unui nou infarct și a mortalității (mai ales moartea subită). Folosirea regulată a ASA a fost definită de unii autori drept ingerare timp de cel puțin 4 zile pe săptămînă a unei cantități nu mai mari de 0,5 g aspirină pe zi.

În ciuda faptului că modul de acțiune al ASA în prevenirea decesului subit nu se cunoaște pînă în prezent, acidul acetilsalicilic pare a fi foarte eficient în această direcție. Studiile care au aplicat o metodologie acceptabilă prezintă o diferență între 25 și 50% în favoarea tratamentului cu ASA și, chiar dacă semnificația statistică din unele studii este foarte impresionantă, avantajul folosirii continue a ASA, depășește cu mult riscul utilizării ei.

Din grupa medicamentelor mai recente care inhibă funcțiile celulare plachetare, a fost evaluat un agent uricosuric — sulfinpirazona (Anturan) — estimîndu-se rolul său posibil profilactic după IM acut. Efectul său asupra comportamentului plăcuțelor este cunoscut de mulți ani, multiple studii demonstrînd valoarea sa în tratamentul afecțiunilor ischemice.

În ultimii ani, mai multe încercări clinice au evaluat eficiența sulfinpirazonei în profilaxia recidivei de infarct și a morții subite după IM. Din cercetările efectuate a rezultat că medicamentul este activ în reducerea mortalității și prevenirea apariției unui nou infarct după primul IM. Această metodă nouă și încurajatoare de profilaxie secundară a IM necesită însă confirmarea definitivă prin extinderea cercetărilor întreprinse.

### 6.6.4. CHIRURGIA CORONARIANĂ ȘI ANEURISMECTOMIA

Apariția chirurgiei coronariene este o etapă spectaculoasă în tratamentul afecțiunilor coronariene. Obiectivul acestui tip de chirurgie este de a obține o revascularizare optimă pe termen îndelungat a miocardului ischemic, dar rolul și efectul îndepărtat al tratamentului chirurgical nu se cunosc complet încă. Indicația clinică principală pentru operație este durerea insuportabilă din angina pectorală gravă. Studiile clinice au sugerat că apare o îmbunătățire simptomatică considerabilă la acești pacienți, dar problema este încă foarte controversată. În SUA, unde metoda s-a extins rapid — mai mult de 70 000 operații s-au realizat în 1977 — precum



Scanned with OKEN Scanner

și în Europa, se întreprind cercetări prospective privind efectele pe termen îndelungat asupra supraviețuirii și cursului clinic al CI (Millman, 1978; WHO, 1979), neexistînd încă un consens general asupra efectelor de lungă durată în comparație cu tratamentul medical conservativ.

Mulți bolnavi suferind un infarct sînt avuți în vedere pentru chirurgia coronariană, IM fiind cel mai puternic indiciu al bolii coronariene avansate, în ciuda faptului că o proporție mare din pacienți nu prezintă simptome înainte de atacul cardiac, unii fiind asimptomatici chiar după declanșarea atacului. De aceea pare irațional să se aștepte cu indicația chirurgicală pînă apar semnele alarmante sau simptomatologia prodromală a unui infarct posibil fatal. La acești pacienți, stadiul și varietatea anatomică a afecțiunii coronariene joacă un rol mai important în decizie decît gradul de severitate al simptomatologiei clinice.

Observațiile clinice sugerează și ele că rata mortalității după IM se poate reduce la pacienții care au suferit o operație cardiacă, motiv pentru care se recomandă intervențiile practicate asupra anevrismului ventricular post-IM, defectului septal ventricular post-IM sau în caz de insuficiență mitrală post-IM, chiar dacă angina pectorală nu este prezentă (WHO, 1979).

Un alt domeniu controversat sînt aritmiile grave sau disfuncția ventriculară gravă. În aceste cazuri, pacienții se pot considera operabili doar dacă sînt prezente angina gravă și/sau leziunile coronariene evidente. În ciuda faptului că au fost raportate unele efecte pozitive, în aceste cazuri, mai sînt necesare studii controlate (WHO, 1979).

În concluzie, se pare că, pînă în prezent, rezultatele contradictorii ale chirurgiei coronariene în profilaxia secundară a IM exclud aceste forme de intervenție, ca procedură obișnuită, după un IM. Bypass-ul coronarian rămîne ca o intervenție de elecție la pacienții cu IM, bine selecționați și bine studiați și la care tratamentul medical instituit nu poate controla situația.

BIBLIOGRAFIE


AHLMARCK G., SAETRE H., *Long treatment with beta blockers after myocardial infarction*, Europ. J. Clin. Pharmacol., 1976, **10**, 77.

BALTĂ N., CĂPÎLNĂ S., ORHA I., *Dinamica proceselor metabolice în ateroscleroză*, Ed. Acad. Buc. 1977.

BARKER D. J. P., *Practical epidemiology*, 2nd ed., Churchil Livingstone, Edinburg-London, 1976.

BRAUNWALD E., MATOKO PR., *Protection of the ischaemic myocardium*, Hosp. Pract. 1973 **8**, 61.

BREEDDIN, K., LOEW D., LECHNER K., OBERLA K., WALTER E., *Secondary prevention of myocardial infarction: comparison of acetyl salicylic acid, phenoprocouman and placebo*, În: *A multicenter TWO years prospective study, The XXXIVth Annual Meeting Committee of Thrombosis and Haemostasis*, Univ. Leuwen, July, 1979.

BRUCE A. R., KUSUMI F., FRESERICK R., *Differences in cardiac function with prolonged physical training for cardiac rehabilitation*, Amer. J. Cardiol., 1977, **40**, 597—603.

BRUHN J. C., PAREDES A. C., ADESETT A., WOLF S., *Phychological predictors of sudden death in myocardial infarction*, J. Psychosomatic Res., 1974, **18**, 187.

BROUSTET, J. P., *La réadaptation des coronariens*, Sandoz, Paris, 1973.

CLARCK W. D., *A vocabulary for preventive medicine*, În: *Preventive medicine*, eds. Clark W. D. and Mac Mahon B., John and A. Churchill Ltd., London, 1967, pp. 1—9.

DENOLIN H., *La réadaptation dans les maladies cardiovasculaires*, Bull. OMS, 1978, **56**, 833.

DENBOROUGH M. A., LOVELL R. R. H., NESTEL P. J., GOBILE A. J., *Arrhythmias and late sudden death after myocardial infarction*, Lance, 1968, **1**, 386.




Scanned with OKEN Scanner

MOSS A. J., DE CAMILLA J., ENGSTROM F., HOFFMAN W., ODOROFF C., DAVIS H., *The posthospital phase of myocardial infarction. Identification of patients with increased mortality risk*, Circulation, 1974, **49**, 460.
Myocardial Infarction Community, *Registers Public Health in Europe*, No. 5 W.H.O., Copenhagen, 1977.
NORRIS R. M., CAUCHERY D. E., SCOTT P. J., *Trial of propanolol in acute myocardial infarction*, Brit. Med. J., 1968, **2**, 398.
NORRIS R. M., CAUCHERY D. E., MERCER C. J., SCOTT P. J., *Prognosis after myocardial infarction. Six years follow-up*, Brit. Heart J., 1974, **36**, 786.
ORHA I., *Conceptul de reabilitare (recuperare) și prevenire secundară comprehensivă în infarctul miocardic acut, Conferința Națională de Cardiologie cu tema „Infarctul miocardic acut"*, Tg. Mureș, 1980, 25—26 sept., 36.
OXMAN H. A., CONNOLLY D. C., NOBREGA F. T., TITUS J. L., *Identification of patients at highest risk for sudden death within five years following their first myocardial infarction*, Amer. J. Cardiol., 1973, **31**, 150.
PAASIKIVI J., *Long-term tolbutamide treatment after myocardial infarction*, Acta Med. Scand., 1970, Suppl., **507**.
PFLANZ M., *Epidemiologie und Präventivmedizin*, Dtsch. Arztebl., 1971, **68**, 467.
RABKIN W. S., MATHEWSON A. L. F., TATE B. R., *Prognosis after myocardial acute infarction. Relation to blood pressure values before infarction in a prospective cardiovascular study*, Amer. J. Cardiol., 1977, **40**, 604.
RECHNITZER P. A., CUNNINGHAM D. A., JONES M., SHEPHARD R., SANGAL S., ANDREW G., BUCK G., KAVANAGH T., PARKER J., YUHASZ M., *A controlled prospective study of the effect of endurance training on the recurrence rate of myocardial infarction. The Ontario Exercise Heart Collaborative Trial. Ad interim report*, Cardiology, 1977, **62**, 98.
Report of Task Force on Cardiovascular Rehabilitation, National Heart and Lung Institute: *Needs and opportunities for rehabilitation for the coronary disease patient*, December, 15, 1974, Washington, D. C., Department of Health, Education and Welfare, Publication No (NIH). 75—750, 1974.
SS J. Jr., *Beta adrenergic blockade for prohylaxis against recurrent myocardial infarction and sudden death*, Ann. Int. Med., 1976, **84**, 486.
OSENMAN R. H., FRIEDMAN M., JENKINS C. D., *Recurring and fatal myocardial infarction in the Western Collaborative Group Study*, Amer. J. Cardiol., 1967, **19**, 771.
ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS OF LONDON AND BRITISH CARDIAC SOCIETY: *Cardiac Rehabilitation*, J. Roy. Coll. Phys., 1975, **9**, 281.
ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS OF LONDON AND BRITISH CARDIAC SOCIETY, *Prevention of coronary heart disease*, J. Roy. Coll. Phys., 1976, **10**.
SANNE H., *Phisical training after myocardial infarction*, în: KELLERMANN J. J., DENOLIN H., *Critical evaluation of cardiac rehabilitation*, S. Karger, Basel, 1977, p. 164.
SCHILLER, R., BAKER J., *Return to work after myocardial infarction. Evaluation of planned rehabilitation and of predictive rating scale*, Med. J. Austr. 1976, **I**, 859.
SHAPIRO S., WEINBLATT E., FRANK C., *The HIP study of incidence and prognosis of coronary heart disease*, New York, The Health Insurance Plan of Greater New York, 1970.
SNOW P. J. D., *Treatment of acute myocardial infarction with propanolol*, Amer. J. Cardiol., 1966, **18**, 758.
SOBEL B. E., BRESNAHAN G. F., SHELL W. E., YODER R. D., *Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis*, Circulation, 1972, **46**, 640.
SOCIÉTÉ EUROPÉENNE DE CARDIOLOGIE, *Prévenir la maladie coronarienne: guide pratique pour la médecin généraliste*, 1978.
THE CORONARY DRUG PROJECT RESEARCH GROUP, *Factors influencing long-term prognosis after recovery from myocardial infarction. Three-year finding of the coronary drug project*, J. Chron. Dis., 1974, **27**, 267.
UNIVERSITY GROUP DIABETES PROGRAM, *A study of the effects of hypoglycemic agents in vascular complications in patients with adult-onset diabetes*, Diabetes, 1970, Suppl. 2.
VEDIN A., *Myocardial infarction in Göteborg, 1968—1970. Mortality recurrencies and prognostic factors during two years follow-up of patients who survived the hospital period*. Thesis, Landers, Kungsback, 1974, pp. 1—128.
VEDIN A., WILHELMSSON C., ELMFELDT D., SAVE-SODERBERG J., TIBBLIN G., WILHELMSEN L., *Deaths and non-fatal reinfarctions during two years follow-up after myocardial infarction*, Acta Med. Scand., 1975, **198**, 353.
VEDIN A., WILHELMSSON C., TIBBLING G., WILHELMSEN L., *The past infarction clinic in Göeteborg, Sweden. A controlled trial of a therapeutic organization*, Acta Med. Scand., 1976, **200**, 453—456.



Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 7

# ASPECTE PARTICULARE DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ALE ARITMIILOR ŞI TULBURĂRILOR DE CONDUCERE INTRAVENTRICULARE

Tulburările de ritm cardiac, prin incidenţa lor, precum şi prin consecinţele pe care le au asupra afecţiunilor ce le-au generat sau favorizat apariţia, reprezintă un domeniu important din patologia miocardocoronariană.

În ultimii ani, s-au realizat progrese importante în problema tulburărilor de ritm graţie cunoştinţelor acumulate în domeniul electrofiziologiei miocardice, al introducerii tehnicilor moderne de investigaţie (ca, de exemplu, monitorizarea ECG pe timp mai îndelungat, cu stocare pe bandă magnetică, electrostimularea endocavitară) şi de tratament (electroconversia, implantarea de pacemaker, medicaţia antiaritmică). În legătură cu medicamentele antiaritmice, facem menţiunea că multe dintre acestea au o utilizare limitată, datorită reacţiilor adverse provocate la unii bolnavi, ceea ce obligă medicul să instituie o terapie diferenţiată.

În marea lor majoritate, tulburările de ritm sînt induse de suferinţe cardiace (de natură ischemică, degenerativă etc.), dar pot fi declanşate şi de cauze infecţioase (reumatism poliarticular acut, infecţii de focar, viroze etc.). Alte cauze mai rare sînt cele endocrine (hipertiroidism, hiperfoliculinemie), toxice (intoxicaţia cronică cu cofeină, tutun, alcool), medicamentoase (digitalizare prelungită) sau funcţionale (tulburări neurovegetative, tetanie).

## 7.1. INCIDENŢA ARITMIILOR ÎN AMBULATORIU

Aritmiile cardiace sînt adesea greu de surprins şi etichetat de către medicul practician, multitudinea de forme pe care le îmbracă creînd probleme dificile de diagnostic. Pentru evidenţierea unei aritmii, examenul clinic se completează cu electrocardiograma care, de multe ori, în repaus, nu înregistrează o modificare a ritmului cardiac, decît după sau în timpul unor manevre simple, dar eficace (inspir sau expir profund, p robele Flack sau Valsalva etc.).



Scanned with OKEN Scanner

În rîndul populaţiei aparent normale, de toate vîrstele, se pot deseori descoperi, cu ocazia unor examene de rutină efectuate în ambulatoriu, importante variaţii ale ritmului sinusal. Astfel, atleţii şi adulţii tineri prezintă, de regulă, un ritm cardiac bradicardic în repaus; în timpul somnului, adesea se înregistrează o bradicardie sinusală în jur de 40 bătăi pe minut. Tot la indivizi aparent sănătoşi pot fi surprinse (prin monitorizare), în timpul zilei sau al nopţii, bătăi ectopice supraventriculare sau ventriculare, izolate sau grupate, uneori chiar crize de tahicardie paroxistică. Pentru medic, prima atitudine este aceea de recunoaştere şi încadrare a tulburării de ritm constatate (înregistrate) într-un cadru clinic (atunci cînd poate fi evidenţiabilă). În acest sens, putem fi confruntaţi cu o afecţiune majoră, însoţită de leziuni miocardocoronariene (infarct miocardic, angină pectorală, cardiomiopatie) sau cu tulburări de ritm apărute în contextul unor afecţiuni extracardiace. Într-o populaţie activă aparent sănătoasă, incidenţa şi semnificaţia tulburărilor de ritm sînt mult diferite faţă de bolnavii cu afecţiuni cardiace.

În practica asistenţei medicale în ambulatoriu, întîlnim mai frecvent bătăi ectopice atriale şi ventriculare, asociate uneori cu tulburări de conducere intraventriculare (bloc de ramură, bloc fascicular) asimptomatice. În cazurile cînd, cu ocazia efectuării electrocardiogramei sau în timpul monitorizării, traseul ECG standard se prezintă în limite normale, se încearcă inducerea activităţii ectopice prin manevrele simple menţionate anterior, ca şi prin hiperventilaţie, schimbarea poziţiei corpului, compresiunea sinusului carotidian sau efort fizic dozat.

Monitorizarea ECG pe timp de 24—48 ore permite medicului să stabilească incidenţa şi severitatea aritmiei, relaţia acesteia cu ritmul nictemeral, tratamentul de etapă şi măsurile de profilaxie individualizate. Incidenţa tulburărilor de ritm, în cadrul populaţiei active aparent sănătoase, are tendinţa de a creşte odată cu avansarea în vîrstă.

### 7.1.1. SIMPTOME ŞI SEMNE REVELATOARE DE ARITMIE

Prezenţa unei aritmii poate fi recunoscută sau nu de bolnav sau de individul aparent sănătos. Manifestările clinice întîlnite sînt multiple şi variate.

Unul din simptomele cele mai frecvente prin care se exprimă clinic aritmia este palpitaţia, prezentă în peste 90% din cazuri. Palpitaţiile se înscriu în grupa tulburărilor funcţionale fără însă a reprezenta un simptom patognomonic pentru o anumită afecţiune miocardocoronariană.

Palpitaţiile reprezintă conştientizarea activităţii inimii şi, de regulă, ele preocupă individul care le resimte. Perceperea lor, ca dealtfel şi descrierea, diferă în funcţie de trăsăturile individuale. Palpitaţiile pot exprima tulburări neurovegetative puţin importante, dar ele pot fi determinate şi de tulburări severe de ritm cardiac.



Scanned with OKEN Scanner

Printre alte semne sugestive pentru prezența aritmiei mai sînt de luat în considerație :

— un ritm cardiac neregulat, cu frecvență modificată, sub 40 sau peste 140 bătăi pe minut, și care nu este influențat de apnee și de efort;

— o tahicardie care scade sau încetează brusc prin compresiunea sinusului carotidian ;

— dispneea intermitentă, durerile de tip anginos ;

— tulburările senzoriale (percepție auditivă alterată, confuzie, tulburări de vedere : vederea încețoșată) ;

— ameteli/stare de slăbiciune/lipotimie, mai rar sincopă cu convulsii generalizate, chiar tulburări sfincteriene ;

— cîteodată poliurie, după accesele de tahicardie.

La examenul fizic, prin palpare se evidențiază pulsul tahicardic, lent sau neregulat. La măsurarea tensiunii arteriale, se constată de obicei hipotensiune. La ascultație, zgomotul I variază ca intensitate. Se pot întîlni simptome de insuficiență cardiacă congestivă sau simptome care sugerează prezența unei embolii arteriale, cu tulburări neurologice survenite brusc.

Se înțelege că multe din simptomele și semnele revelatoare de aritmie nu au specificitate absolută ; mai mult chiar, apariția lor la un pacient cu aritmie cardiacă poate fi întîmplătoare. Legătura cauzală nu este întotdeauna posibilă cu ușurință, fiind facilitată de coincidența cu înregistrarea electrocardiografică a aritmiilor și cu manifestările clinice. Cînd semnele enumerate sînt asociate, dovada unei legături cauzale este mai certă.

### 7.1.2. SEMNIFICAȚIA ARITMIILOR CARDIACE

Pentru a putea menține caracterul simplu și concis al recomandărilor noastre în problema aritmiilor, ne vom rezuma la prezentarea sfaturilor utile în tulburările de ritm din infarctul miocardic și în aritmiile depistate la populația activă în ambulatoriu.

Aritmiile ce survin în infarctul miocardic sînt grupate în aritmii majore (fibrilația atrială, flutterul atrial, tahicardia paroxistică, fibrilația ventriculară, blocul atrioventricular complet, blocul de ramură) și aritmii minore (tahicardia sinusală și aritmia extrasistolică). Tulburările de ritm ce pot apărea în infarctul de miocard acut sînt însă de toate tipurile ; la același bolnav, putem întîlni unul sau mai multe feluri de aritmii. Prezența lor agravează prognosticul infarctului miocardic acut.

Tulburările de ritm din infactul miocardic acut, pe lîngă agravarea tulburărilor hemodinamice, favorizează creșterea zonei necrotice miocardice. Depistarea producerii aritmiilor cardiace din cursul infarctului miocardic și aplicarea tratamentului adecvat contribuie la reducerea procentului de mortalitate.



Scanned with OKEN Scanner

Incidența tulburărilor de ritm în infarctul miocardic acut a fost raportată diferit : 75—95% (Karassi, 1974), 80% (Șuțeanu, 1983), 100% (Orha, Teodorescu și Guțiu, 1984).

În geneza aritmiilor din infarctul miocardic acut este implicată starea miocardului și a circulației coronare, iar evoluția unei aritmii este condiționată de adaptarea miocardului și circulației coronariene la modificările hemodinamice ale debitului sistolic și de rezistența periferică. Deci aritmiile din cursul infarctului miocardic acut sînt legate de topografia leziunii ischemice, de modificările metabolice consecutive infarctului. Extinderea și amploarea leziunilor miocardice sînt în legătură cu gravitatea tulburărilor hemodinamice, cu acidoza metabolică, creșterea catecolaminelor endogene și reducerea circulației coronariene.

Aritmiile care induc, pe lîngă tulburările hemodinamice, și o sporire a consumului miocardic de oxigen vor fi tratate imediat; avînd însă în vedere că medicamentele antiaritmice au și efecte adverse, se impune prudență în administrarea lor. În infarctul miocardic acut, orice măsură terapeutică trebuie să fie luată numai în raport cu influența pe care ar putea-o exercita asupra extinderii leziunilor ischemice.

După cum am mai arătat la începutul acestui capitol, o tulburare de ritm poate să nu constituie o complicație a infarctului miocardic acut; ea poate fi înregistrată în egală măsură la cardiaci, ca și la persoanele aparent sănătoase, poate să fie lipsită de semnificație, după cum, fiind considerată minoră, poate să evolueze spre aritmii grave. Din acest motiv, semnificația unei aritmii apărute în timpul infarctului miocardic acut este diferită de valoarea aceleași tulburări de ritm constatate în sînul unei populații aparent sănătoase. Se apreciază că multe din aritmiile cardiace depistate la indivizii din această categorie nu trebuie tratate. Altele necesită terapie din cauza simptomatologiei dezagreabile, precum și din cauza importanței lor prognostice. Există și un număr redus de aritmii cu risc crescut de a genera complicații. Acestea necesită tratament de urgență.

### 7.1.3. SINDROMUL APNEIC DIN TIMPUL SOMNULUI

Odată cu extinderea posibilităților de monitorizare continuă a electrocardiogramei (metoda Holter)' atît a pacienților cu diferite afecțiuni cardiace sau extracardiace, cît și a indivizilor aparent sănătoși, au putut fi surprinse și înregistrate, îndeosebi noaptea, tulburări de ritm sau conducere ale inimii cu caracter paroxistic. Prin înregistrări poligrafice (ECG, ritm respirator, electrodermogramă, EEG), asociate cu determinări ale presiunilor parțiale de $O_2$ și $CO_2$ din sîngele arterial, s-au acumulat date suficiente care au permis definirea ca entitate clinică a așa-numitului sindrom apneic din timpul somnului de către Guilleminault și colab. (1976). În cadrul acestui sindrom, manifestarea surprinsă cel mai des este aritmia sinusală, frecvența cardiacă prezentînd variații foarte mari (între 40 și 120 cicli/min) în timpul fazelor apneice din timpul somnului. Unii autori semnalează, pe lîngă apariția extrasistolelor cu origine supraventriculară sau



Scanned with OKEN Scanner

ventriculară, crize de fibrilaţie sau flutter atrial, precum şi tulburări de conducere atrioventriculare (blocuri chiar de gradul III), care nu au fost surprinse în timpul zilei (Bolm-Audorff şi colab., 1984; Deedwania şi Swiryn, 1979; Miller, 1982).

În explicarea genezei acestor tulburări sînt incriminaţi diferiţi factori ca: hipoxemia, predominanţa tonusului vagal sau a celui simpatic, hipercapnia etc.

### 7.1.4. TULBURĂRI DE RITM INDUSE PRIN EXPUNEREA LA HIPOXIE HIPOBARICĂ

Verificarea periodică a rezistenţei organismului prin expunerea la altitudine simulată (5 000—5 500 m) în barocameră şi la acţiunea altor factori solicitanţi întîlniţi în mediul aeronautic (inhalarea de oxigen cu presiune pozitivă, acceleraţii etc.) este obligatorie în practica curentă a expertizei medicale a personalului aeronavigant.

Depistarea, cu aceste ocazii, a unor tulburări de ritm cardiac minore (extrasistole izolate sau grupate, cu localizare supraventriculară sau ventriculară) sau majore (crize paroxistice de tahicardie atrială sau ventriculară, fibrilaţie atrială, flutter atrial) impune o atitudine de expertiză diferenţiată şi o conduită terapeutică care vizează, pe de o parte, cauza generatoare a aritmiei şi, pe de altă parte, protejarea funcţionalităţii structurilor miocardocoronariene (medicaţie antiaritmică şi coronarodilatatoare).

În figura 7.1 este prezentată o criză de fibrilaţie atrială paroxistică surprinsă la un navigator de bord (B.P., 24 ani), în minutul 27 din cursul expunerii la altitudinea de 5 000 m în barocameră. Necesitatea înregistrării poligrafice (EEG, ECG, electrodermograma şi ritmul respirator) la acest subiect a fost motivată de faptul că, la repetate examene EEG anterioare, apăreau, în minutele 2—3 ale probei de hiperventilaţie, unde lente sincrone, simetrice, pe derivaţiile anterioare. Subiectul prezenta o spasmofilie latentă confirmată electromiografic şi biochimic, hipersincronia undelor lente pe EEG fiind explicată prin efectul inhibitor determinat asupra sistemului reticulat activator ascendent de diminuarea fluxului sanguin cerebral ca urmare a vasoconstricţiei produse de hiperventilaţie.

Pe traseul poligrafic reprodus în figura 7.1 se poate observa cum criza de fibrilaţie atrială s-a declanşat şi s-a desfăşurat pe fondul unui traseu EEG demodulat, cu unde rapide, hipovoltate (5—10 $\mu$V), caracteristic stadiului „nul" (de aţipire) descris de Blake, Gerard şi Kleitman, subiectul fiind în stare de somnolenţă. La circa 5—6 sec după reluarea ritmului sinusal, pe EEG au reapărut bufee de unde alfa. Pe toată durata crizei, electrodermograma a fost inertă, iar ritmul respirator nu a fost întrerupt de perioade apneice. Fără îndoială că, în acest caz, factorul favorizant principal al declanşării acestei tulburări paroxistice de ritm cardiac este hipoxia (hipoxemia) hipoxică, dar mai pot fi luaţi în consideraţie şi alţi factori, ca: terenul spasmofil, perturbarea echilibrului neurovegetativ prin scăderea influenţelor structurilor corticale cu rol modulator asupra activităţii centrilor vegetativi subcorticali, posibilele modificări funcţionale în activitatea de pacemaker a celulelor miocardului specific, ce au permis activarea centrilor ectopici din miocardul atrial.

În contextul datelor menţionate mai sus, subiectul a fost declarat inapt ca personal aeronavigant. Ulterior, acesta nu s-a mai prezentat la comisia de expertiză medicală în vederea reluării activităţii de zbor, preferînd schimbarea profesiei.



Scanned with OKEN Scanner

## 7.2. SEMNIFICAȚIA TESTELOR DE EFORT ÎN INDUCEREA EXTRASISTOLELOR VENTRICULARE

Monitorizarea ECG ambulatorie a cazurilor ce prezintă extrasistole ventriculare înregistrate pe ECG de repaus conduce la identificarea persoanelor cu risc crescut. Monitorizarea se poate efectua și în condițiile executării unor activități fizice.

Kasowsky și colab. (1971) au analizat influența testelor fizice în intervalul de la 2 la 14 ore de monitorizare ambulatorie și au constatat că 6% din pacienți au ECG normale de repaus. Monitorizarea a fost pozitivă pentru aritmie în 27% din cazuri, în timp ce exercițiile fizice au indus aritmie în 39%. Crawford și colab. (1974), corelînd exercițiile efectuate în timpul monitorizării ECG ambulatorii cu incidența de extrasistole ventriculare, au relevat lipsa de semnificație a exercițiilor pentru candidații cu risc crescut de moarte subită. Analizînd 15 pacienți care avuseseră infarct miocardic, De Busk (1975) a constatat că monitorizarea Holter este superioară exercițiului în precizarea aritmiei ventriculare. Aceste modalități

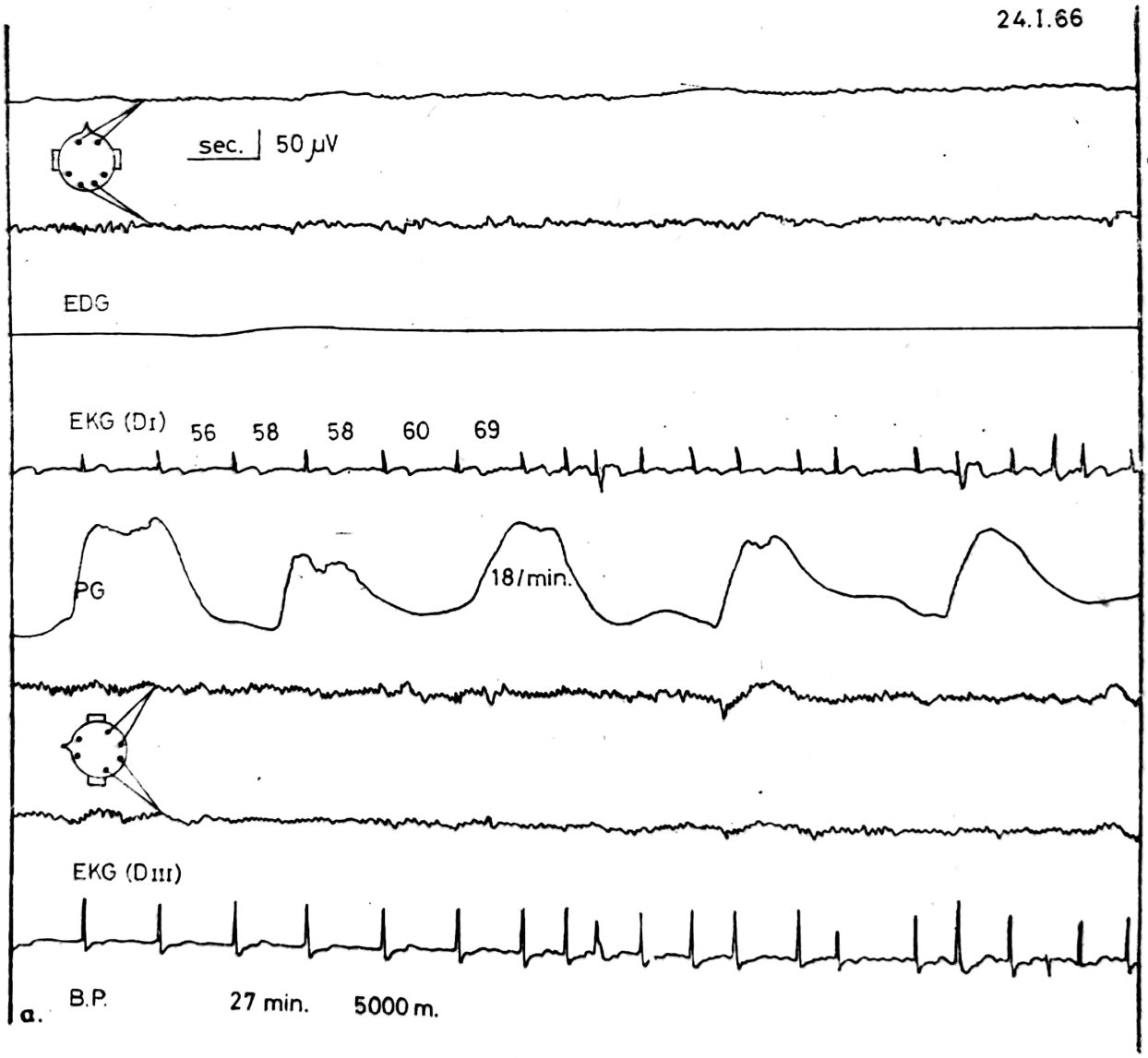
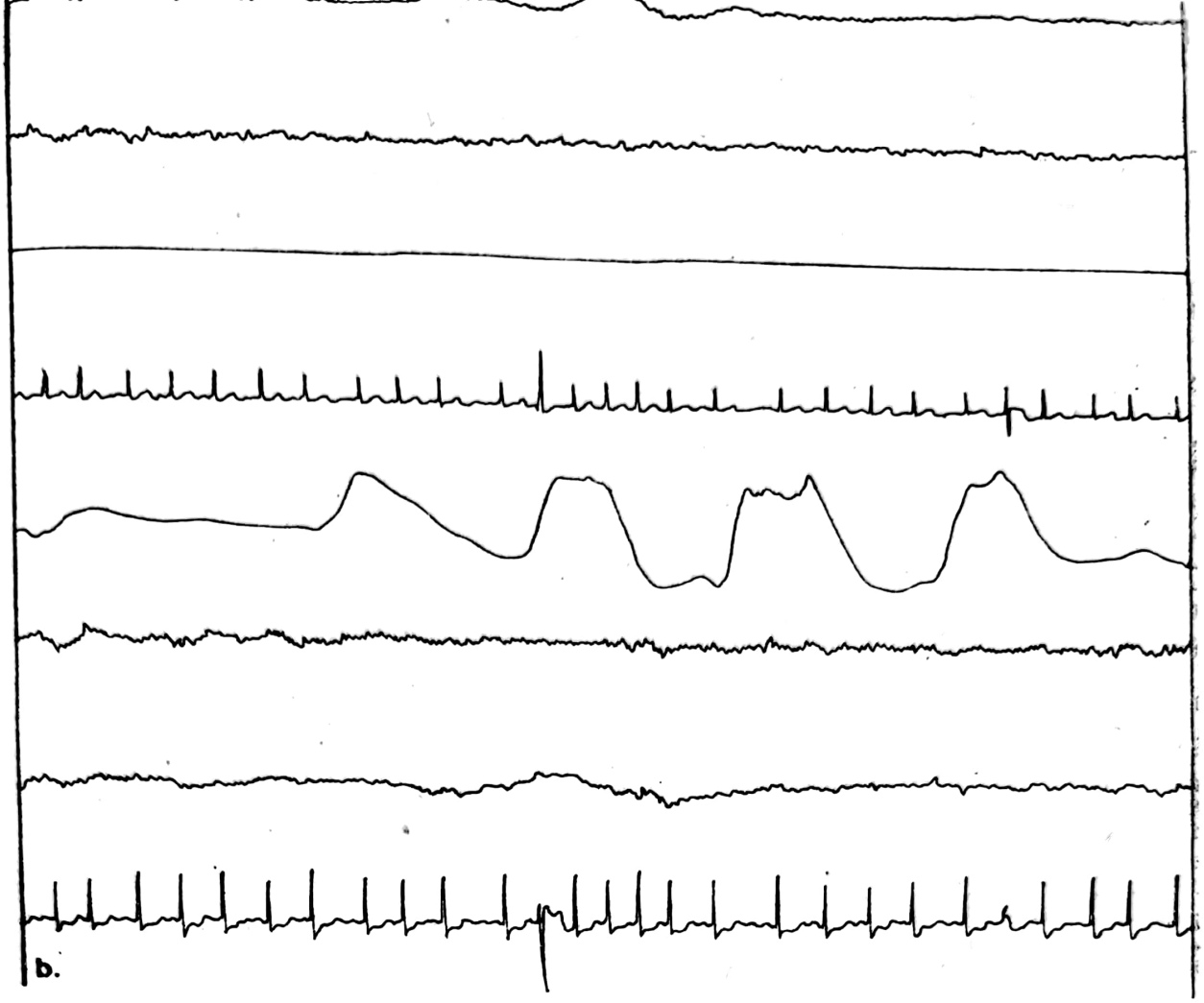



Fig. 7.1 a



Scanned with OKEN Scanner



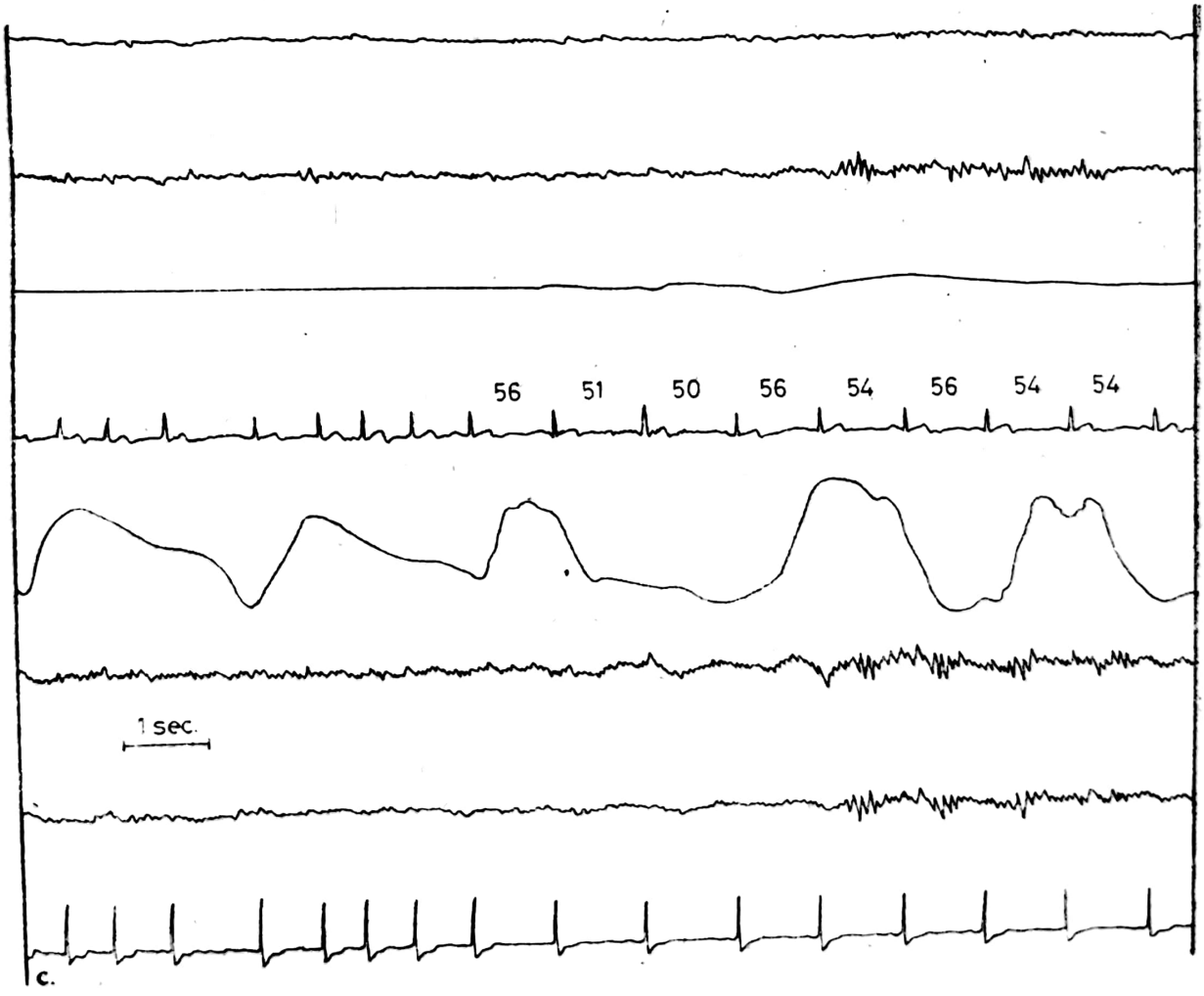




Fig. 7.1. a, b, c. Aspect ECG de fibrilație atrială paroxistică, înregistrat în minutul 27, în cursul expunerii la altitudine (5 000 m) în barocameră. Electroencefalograma arată un traseu demodulat, hipovoltat ; electrodermograma inertă ; ritmul respirator normal.

Scanned with OKEN Scanner

se dovedesc a fi complementare pentru inducerea aritmiei, cu menţiunea că monitorizarea ECG ambulatorie este mai specifică pentru detectarea extrasistolelor ventriculare.

Dealtfel, declanşarea aritmiilor ventriculare, în principal a extrasistolelor ventriculare consecutiv exerciţiilor fizice, este un fenomen observat frecvent la bătrîni cu cardiopatii ischemice, dar şi la subiecţi fără boală cardiacă aparentă. Nu este încă complet elucidat dacă apariţia acestor aritmii în timpul exerciţiului are o semnificaţie diagnostică şi prognostică, precum şi dacă exerciţiul poate constitui un test al eficacităţii medicaţiei antiaritmice. Este cunoscut faptul că extrasistolele ventriculare (aritmia ectopică ventriculară), accentuate prin exerciţii fizice, pot apărea la fel de bine la subiecţi normali, ca şi la pacienţi cu cardiopatie ischemică (Mc Henry şi colab., 1976). Se consideră, în general, că la bolnavii de cardiopatie ischemică aceste aritmii sînt mai frecvent induse de activitatea fizică decît la subiecţii indemni.

Aceste aprecieri discordante se pot explica prin reacţiile cardiace adaptative individuale la exerciţiile fizice. Subiecţii normali dezvoltă aritmii ventriculare, mai ales la testul normal sau la exerciţii aproape normale la 150 bătăi pe minut. În grupul de bolnavi cu cardiopatie ischemică, facem menţiunea că cei care dezvoltă ectopii ventriculare la exerciţii fizice au forme clinice mai severe de boală coronariană, faţă de cei care nu dezvoltă activitate ectopică. Există cazuri în care apar pe ECG focare ectopice ce pot fi considerate drept indicii de boală coronariană, după cum există şi cazuri în care asemenea focare dispar sau scad după exerciţii, ceea ce nu îngăduie, cu toate acestea, infirmarea bolii coronariene.

Aritmiile ventriculare induse de efort (extrasistolele ventriculare, tahicardiile paroxistice ventriculare) sînt de asemenea lipsite de specificitate, în diagnosticul cardiopatiei ischemice. Extrasistolele ventriculare sînt sugestive pentru o cardiopatie organică dacă sînt numeroase (cel puţin 10 pe minut), repetitive, polifocale şi apar la frecvenţe cardiace joase sub 70% din frecvenţa cardiacă. Numai în prezenţa unei subdenivelări ST semnificative sau a unei dureri de tip coronarian, apariţia tulburărilor de ritm ventricular poate fi corelată cu boala coronariană (Morris şi colab., 1978). Dispariţia extrasistolelor ventriculare existente în repaus nu exclude prezenţa bolii coronariene (De Marie şi colab., 1974). În lipsa acestor date, trebuie reevaluat conceptul privind semnificaţia activităţii fizice în precipitarea sau amendarea focarelor ectopice ventriculare.

În pofida controverselor referitoare la valoarea şi limitele testelor de efort în evaluarea diagnosticului, prognosticului şi tratamentului bolii coronariene, efectuarea lor sistematică, dar cu prudenţă, pe loturi comparative de martori sănătoşi şi de bolnavi coronarieni, ne poate oferi date extrem de utile practicii cardiologice în ambulatoriu, mai ales privind administrarea medicaţiei antiaritmice.

## 7.3. VALOAREA PROGNOSTICĂ A EXTRASISTOLELOR VENTRICULARE

Extrasistolele, atît cele atriale, cît şi cele ventriculare, pot avea o anumită semnificaţie clinică. Astfel, se apreciază că extrasistolele ventriculare, analizate numai în contextul clinic, pot fi întîlnite mai frecvent



Scanned with OKEN Scanner

la persoanele ce prezintă cardiopatii organice, comparativ cu indivizii aparent sănătoşi examinaţi, în timp ce extrasistolele atriale exprimă adesea tulburări funcţionale ale inimii.

Deşi asemănătoare cu extrasistolele atriale, în privinţa mecanismului de producere şi a simptomatologiei clinice, extrasistolele ventriculare diferă din punct de vedere al semnificaţiei şi al conduitei terapeutice pe care o reclamă.

Extrasistolele ventriculare reprezintă cea mai frecventă tulburare de ritm ce poate fi întîlnită atît la populaţia aparent sănătoasă, cît şi la bolnavii cu diferite suferinţe. Cele din prima categorie nu trebuie considerate drept factor indicator de prognostic pentru moartea subită; într-adevăr, aproximativ o treime din victimele morţii subite nu au prezentat extrasistole ventriculare în timpul monitorizării.

Deşi se atribuie în general o semnificaţie patologică mai marcată extrasistolelor ventriculare, totuşi incidenţa acestei aritmii este mai mare în rîndul populaţiei aparent sănătoase, prin comparaţie cu bolnavii cardiopaţi declaraţi. Semnificaţia acestor extrasistole este însă dependentă de tipul şi severitatea suferinţei cardiace de fond (Streian şi Luca, 1984).

Studiile epidemiologice efectuate în domeniu au condus la o reevaluare a incidenţei aritmiilor ventriculare, a frecvenţei şi semnificaţiei acestora pentru evoluţia bolii coronariene. Aceste studii au analizat corelaţia dintre incidenţa aritmiilor extrasistolice şi valoarea lor prognostică, în măsura în care acestea reprezintă un factor de risc crescut pentru dezvoltarea aritmiei ventriculare letale. Astfel, dacă extrasistola ventriculară apare la ECG monitorizată ambulatoriu, la ECG de repaus, cu ocazia efectuării unor exerciţii fizice, riscul pare să crească la persoanele aparent sănătoase de vîrstă medie. Cînd extrasistolele ventriculare survin la o persoană cu o boală de inimă cunoscută, riscul este şi mai crescut. Se apreciază că extrasistolele ventriculare sînt predictive pentru o cardiopatie ischemică organică, dacă sînt numeroase (cel puţin 10 pe minut), repetitive, polifocale şi apar la frecvenţe cardiace joase (sub 70 bătăi pe minut).

Importanţa determinării cantitative a tulburărilor de ritm este subliniată şi de constatarea că, în rîndul pacienţilor cu mai mult decît 500 extrasistole ventriculare monomorfe (mVES *) pe oră, s-a înregistrat o letalitate considerabilă (Samek şi colab., 1983).

Se consideră că extrasistolele ventriculare sînt un factor de risc pentru fibrilaţia ventriculară, în cadrul infarctului miocardic acut. La asemenea bolnavi, care au avut infarct miocardic, prezenţa extrasistolelor ventriculare complexe creşte substanţial riscul de moarte subită. Perturbările electrofiziologice ale ventriculului sînt responsabile de moartea subită, în egală măsură sau chiar mai mult decît infarctul miocardic.

## 7.4. POSIBILITĂŢI ŞI LIMITE ÎN TERAPIA ANTIARITMICĂ

Deşi majoritatea autorilor înclină spre combaterea aritmiilor printr-o medicaţie antiaritmică, există totuşi şi specialişti care nu recomandă a se interveni asupra lor, indiferent de frecvenţa cu care survin, cu condiţia

* mVES = *Monomorphous Ventricular Extrasystole*.



Scanned with OKEN Scanner

ca aceste aritmii să apară la indivizi aparent sănătoşi. Pe de altă parte, în prezent, pe baza datelor clinice furnizate de literatura de specialitate, s-a conturat un consens al majorităţii autorilor privind tratarea extrasistolelor ventriculare la bolnavul cardiac ambulatoriu, dar numai atunci cînd sînt frecvente sau complexe, deoarece prezenţa lor creşte semnificativ riscul morţii subite.

Măsurile terapeutice menite să corecteze tulburările de ritm includ unele de ordin general şi altele strict specializate (medicaţia antiaritmică, cea adjuvantă şi electroconversia).

Măsurile de ordin general vizează modificarea stilului de viaţă al bolnavului într-un sens care să împiedice apariţia aritmiilor : sedarea sistemului nervos prin normalizarea somnului, cultură fizică medicală, combaterea anxietăţii prin medicamente anxiolitice, renunţarea la tutun, băuturi alcoolice şi cafea. În prezenţa unor simptome ca aerocolia, aerogastria, constipaţia, care favorizează instalarea tulburărilor de ritm, se vor lua măsuri de combatere a bolilor digestive care le-au generat (colecistopatii, ulcer gastric sau duodenal).

Cu toate progresele înregistrate în cunoaşterea fiziologiei şi fiziopatologiei muşchiului cardiac, a mecanismelor implicate în geneza tulburărilor de ritm, precum şi în domeniul farmacologiei clinice, mai rămîn încă unele aspecte incomplet elucidate şi controversate. Antiaritmicul ideal rămîne o opţiune; existenţa tulburărilor de ritm continuă să constituie o complicaţie de temut în evoluţia unor forme de cardiopatie ischemică şi, în special, în infarctul miocardic acut. Totuşi, graţie metodelor moderne de tratament antiaritmic, mortalitatea intraspitalicească în infarctul miocardic acut cu aritmie a scăzut de la 30%, cît era cu cîteva decenii în urmă, la 10% (Rezenkov, 1978).

Medicaţia antiaritmică îşi bazează acţiunea pe capacitatea de a întîrzia formarea stimulului, de a încetini conducerea acestuia şi prelungirea perioadei refractare. Tratamentul este diferenţiat, în funcţie de tipul de aritmie şi de consecinţele hemodinamice pe care le determină, de forma clinică şi de terenul pe care evoluează. Tratamentul fiind adresat bolii cardiace care a generat aritmia, are, de multe ori, un caracter de urgenţă. Efectul antiaritmic diferă de la un pacient la altul şi chiar la acelaşi bolnav, în cursul evoluţiei bolii. La stabilirea terapiei antiaritmice se vor lua în consideraţie, pe lîngă aspectele clinice, şi variabilitatea spontană a tulburărilor de ritm.

La instituirea tratamentului antiaritmic, se va avea în vedere că fiecare medicament are şi efecte secundare şi că utilizarea intempestivă sau neadecvată a acestor droguri poate agrava aritmia. Reacţiile adverse sînt frecvente şi pot apărea atît la nivelul cordului, cît şi în sfera extracardiacă.

Cazurile în care extrasistolele se întîlnesc frecvent şi sînt complexe se monitorizează, în vederea aprecierii eficienţei tratamentului. S-a observat astfel că 50% din bolnavi pot tolera pe timp îndelungat chinidina şi procainamida, propranololul fiind rezervat extrasistolelor ventriculare, dar mai ales atriale, la o frecvenţă cardiacă crescută.

Apariţia efectelor secundare sau constatarea ineficacităţii medicamentului impun stoparea administrării drogului respectiv. În aplicarea tratamentului profilactic al extrasistolelor ventriculare asimptomatice, trebuie să ne asigurăm că pacientul nu se mai află sub influenţa unui alt factor important de risc pentru moarte subită. Din experienţă s-a constatat



Scanned with OKEN Scanner

că extrasistolele ventriculare pot apărea înaintea instalării fibrilației ventriculare, de aceea combaterea lor este un obiectiv de prim ordin.

După acțiunea lor farmacodinamică, medicamentele antiaritmice au putut fi grupate în patru categorii. Din prima categorie fac parte medicamentele cu efect stabilizant asupra membranei celulare; prin reducerea fluxului rapid, ele cresc perioada refractară și întîrzie reinstalarea excitabilității. Aici putem cita chinidina, procainamida, disopiramidfosfatul, fenitoina, lidocaina/xilina.

În grupa următoare se includ blocanții betaadrenoreceptorilor (betablocantele, de exemplu propranololul).

Medicamentele din grupa a treia prelungesc durata potențialului de acțiune (de exemplu, amiodarona).

Ultima grupă cuprinde droguri ce blochează fluxul intrării calciului în celulele miocardice.

*Chinidina* continuă să rămînă unul dintre cele mai eficiente antiaritmice în tulburările de ritm atriale și ventriculare, precum și pentru combaterea extrasistolelor. Acțiunea sa constă în scăderea automatismului țesutului nespecific prin prelungirea moderată a perioadei refractare, fapt ce duce la alungirea intervalului PQ și a duratei QRS.

Se administrează sub formă de sulfat de chinidină. Se începe cu doza de 0,20 g, ce se repetă de 2—3 ori pe zi, după ce s-a efectuat o prealabilă testare a toleranței bolnavului. Tratamentul are o durată variabilă (3—4 zile pînă la 6—7 zile). În caz că se impune un tratament mai prelungît, se va reduce treptat doza inițială, menținîndu-se o doză de întreținere cu eficiență optimă stabilită din aproape în aproape.

În lipsa unui răspuns satisfăcător la chinidină, se vor căuta și trata factorii etiologici ai bolii generatoare și se vor prescrie alte antiaritmice. În cazul apariției blocului atrioventricular și a lărgirii complexului QRS peste 0,10—0,12 sec, se impune întreruperea tratamentului.

*Procainamida* (Pronestil) are un efect asemănător chinidinei, fiind mai activă în tratamentul aritmiilor ventriculare. Este antiaritmicul de predilecție indicat în extrasistolele ventriculare, remarcîndu-se prin acțiunea de prelungire a perioadei refractare.

Calea de administrare cea mai frecventă este cea orală, fiind repede absorbit și ajungînd la concentrația maximă în plasmă în circa 60 de minute. Se începe cu 250 mg ce se repetă de 3—4 ori pe zi, timp de 3—4 zile; apoi se reduce doza la 250—500 mg pe zi, timp de încă 7 zile. Ca și în cazul chinidinei, la apariția unor modificări electrocardiografice, ca prelungirea și lărgirea bazei QRS, alungirea intervalului QT și a celui PR, se întrerupe tratamentul.

Procainamida se poate administra și parenteral (i.m. sau i.v.) în doze de pînă la 1 g în 24 ore.

Reacțiile adverse posibile se manifestă prin fenomene dispeptice, hipotensiune, leucopenie, eozinofilie.

În tulburările de ritm supraventriculare ectopice rapide, cu conducere atrioventriculară ridicată, se indică administrarea *digitalei*, pe baza efectului de creștere a inotropismului miocardic și de scădere a vitezei de conducere a stimulului la nivelul joncțiunii. Efectul inotrop este redus pe fibra miocardică sănătoasă și este evident pe cea cu suferință ischemică.

Digitala, prin efectul său cronotrop negativ, este indicată cu predilecție în tratamentul extrasistolelor ce survin în cazurile de insuficiență



Scanned with OKEN Scanner

cardiacă, nedigitalizate anterior. Se înţelege că tulburările de ritm ce survin în cursul digitalizării nu pot beneficia de acest medicament.

Efectul intrinsec inotrop-pozitiv al digitalei se realizează prin creşterea consumului de oxigen al miocardului, ceea ce face ca, la coronarieni, la care există un dezechilibru între aportul şi necesarul de oxigen, efectul digitalei să fie uneori defavorabil.

*Difenilhidantoina* (Fenitoin) este preferată în tratamentul extrasistolelor survenite în cursul digitalizării. Calea de administrare este orală. Doza este de 3 tablete a 0,10 g pe zi. Suprimarea medicaţiei se face în cazul în care apar modificări electrocardiografice de tipul lărgirii complexului QRS, a denivelării segmentului ST şi inversării (negativării) undei T sau dacă apar reacţii adverse (fenomene dispeptice, tulburări de vedere şi de echilibru, manifestări urticariene, poliartralgii, febră).

*Xilina* reprezintă medicamentul de elecţie în aritmiile ventriculare, în unele aritmii supraventriculare, în fibrilaţia atrială cu aberanţe ventriculare. Acţiunea sa constă în deprimarea automatismului şi creşterea conductibilităţii intraventriculare.

Xilina este eficace în urgenţele cardiace, în administrare intravenoasă, rezolvînd cu promptitudine extrasistolele ventriculare şi întîrziind crizele de tahicardie paroxistică ventriculare. Se administrează în doze unice (80—100 mg), efectul fiind scăderea semnificativă a frecvenţei undelor f (din fabrilaţia atrială) şi deprimarea automatismului focarelor ectopice ventriculare. Are efect variabil, inconstant, asupra nodului atrioventricular. La nivel atrial poate inhiba automatismul unor focare ectopice. Terapia antiaritmică profilactică, deşi previne fibrilaţia ventriculară, a suscitat o serie de păreri controversate, mai ales privind administrarea la bolnavii ambulatorii, în faza acută.

*Propranolul* are de asemenea o acţiune antiaritmică.

*Amiodarona* este eficientă în combaterea tahicardiilor atriale paroxistice apărute în diferite circumstanţe clinice, cu predilecţie pentru cele apărute în sindromul Wolff-Parkinson-White (WPW). Amiodarona produce alungirea fazei de repolarizare şi măreşte perioada refractară, reduce excitabilitatea miocardului atrial, joncţional şi ventricular. Este eficace în tratamentul aritmiilor atriale şi ventriculare cu ritm rapid.

Are un spectru larg de acţiune, fapt ce o recomandă ca un preparat antiaritmic eficace în tratamentul şi prevenirea aritmiilor atriale, joncţionale şi ventriculare ce se pot ivi în insuficienţa cardiacă, supradozaj digitalic, infarct miocardic.

Doza, în administrare orală, este de 200—800 mg, iar în administrare intravenoasă de 5—10 mg/kg-corp.

*Ajmalina* poate fi administrată pe cale bucală, rectală şi parenterală.

*Verapamilul*, blocant de canale lente, exercită un efect antiaritmic prin alungirea conducerii nodului atrioventricular, neinfluenţînd durata complexului QRS.

Medicaţia adjuvantă în tratamentul antiaritmic îmbunătăţeşte, într-o măsură, prognosticul. Un control permanent al utilităţii şi eficienţei dozelor necesare este însă dificil, ca dealtfel şi în cazul antiaritmicelor.

Medicaţia adjuvantă în combaterea extrasistolelor este reprezentată de sărurile de potasiu (clorură, acetat, fosfat), utile mai ales în extrasistolele ce survin în urma spolierii acestor săruri prin digitalizare cro-



Scanned with OKEN Scanner

nică sau cînd aritmia este urmarea unei terapii saluretice cu pierderi importante de electroliţi.

Se administrează sub formă de clorură de potasiu, în caşete de 0,50 g, în doze de 2—3 g pe zi.

În combaterea aritmiilor, mai pot fi utilizate anticolinergicele. Dintre acestea, *beladona* poate fi administrată în asociaţie cu chinidina. *Eufilina* poate da şi ea rezultate favorabile.

Anticolinergicele blochează acetilcolina la nivelul receptorilor celulelor efectoare din sistemul excitoconductor şi atrii.

## 7.5. DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR DE CONDUCERE INTRAVENTRICULARE

Sistemul de conducere intraventricular (SCI) poate fi considerat ca un sistem trifascicular format din ramura dreaptă a fasciculului His şi ramificaţiile anterosuperioară şi posteroinferioară ale ramurii stîngi. Cercetările lui Rosenbaum şi colab. (1968) au validat structura bifasciculară a ramurii stîngi. Totuşi, observaţii histologice au sugerat că sistemul de conducere al ramurii stîngi este trifascicular, al treilea fascicul fiind reprezentat de numeroase filete mediane (centroseptale), situate între fasciculul anterior şi cel posterior, care se distribuie spre partea mediană şi bazală a septului (Kulbertus, 1973). Aceste date, ca şi cele ale altor autori (Massing şi James, 1976), probează pentru structura trifasciculară a ramurii stîngi.

Anomaliile de conducere care implică lezarea SCI pot fi reprezentate prin blocuri permanente sau intermitente ce interesează una, două sau toate cele trei ramuri principale. Se disting astfel :

a) blocuri monofasciculare [blocul de ramură dreaptă complet sau incomplet, blocul de ramură stîngă complet (troncular), blocul fascicular stîng anterior şi blocul fascicular stîng posterior];

b) blocuri bifasciculare [blocul de ramură dreaptă asociat cu blocul fascicular stîng anterior, blocul de ramură dreaptă asociat cu blocul fascicular stîng posterior şi blocul de ramură stîngă (troncular) asociat cu blocul fascicular stîng anterior];

c) blocuri trifasciculare [blocul trifascicular complet (stabil) şi blocurile trifasciculare instabile (intermitente)].

### 7.5.1. BLOCUL DE RAMURĂ DREAPTĂ COMPLET

Diagnosticul *electrocardiografic* se bazează pe următoarele criterii :

— durata QRS $\geqslant$ 0,12 sec ;

— întîrzierea deflexiunii intrinsecoide $\geqslant$ 0,08 sec, în conducerea precordială $V_1$ ;

— complexe ventriculare cu aspect rR′, rSR′ sau rsr′ în conducerile precordiale drepte şi unde S largi în derivaţiile I, aVL, $V_5$, $V_6$.

Diagnosticul *vectocardiografic* se pune pe următoarele elemente (după Chou şi colab., 1974) :

— derularea normală a părţii iniţiale a buclei QRS care este orientată anterior şi, obişnuit, la dreapta (în plan orizontal) ;



Scanned with OKEN Scanner

— ramura eferentă a buclei QRS orientată anterior şi la stînga, iar ramura aferentă posterior şi la dreapta cu deplasarea bruscă, anterior şi la dreapta, a deflexiunii terminale şi reîntoarcerea spre punctul de origine al buclei (aspect de „pinten");

— vectorul QRS max orientat inferior şi, de obicei, anterior (în plan sagital);

— încetinirea înscrierii vectorilor terminali ai buclei QRS.

### 7.5.2. BLOCUL DE RAMURĂ STÎNGĂ COMPLET

Poate fi rezultatul unei leziuni localizate pe trunchiul ramurii stîngi a fasciculului His (bloc predivizionar sau troncular) sau pe cele două ramificaţii ale sale (bloc divizionar). Actualmente nu există nici un criteriu ECG susceptibil de a distinge una de cealaltă modalitate. În general, se admite că aproape 90% din cazurile de BRS complet sînt de tip predivizionar (Rosenbaum şi colab., 1970).

Diagnosticul *electrocardiografic* se face pe baza următoarelor criterii:

— durata QRS $\geq$ 0,12 sec;

— R crestat într-una din derivaţiile I, aVL, $V_5$, $V_6$;

— lipsa undei q în derivaţiile I, aVL, $V_5$, $V_6$;

— axa QRS în plan frontal între +30° şi —30°;

— întîrzierea deflexiunii intrinsecoide $\geq$ 0,09 sec în $V_6$.

Criterii *vectocardiografice*:

— bucla QRS alungită, rotată orar, cu vectorii iniţiali orientaţi spre stînga şi anterior (în plan orizontal);

— întîrzierea apariţiei vectorului QRS max (>0,05 sec);

— bucla QRS rotată orar, localizată aproape în totalitate la stînga (în plan frontal), cu ramura eferentă situată posteroinferior iar cea aferentă posterosuperior (în plan sagital);

— încetinirea înscrierii vectorilor preterminali şi terminali ai buclei QRS.

### 7,5,3, BLOCUL FASCICULAR STÎNG ANTERIOR

Blocarea mai frecventă a fasciculului anterosuperior al ramurii stîngi a fasciculului His se datorează faptului că acesta este mai puţin rezistent decît fasciculul posteroinferior.

Diagnosticul se bazează pe următoarele criterii:

* *electrocardiografice* (după Rosenbaum şi colab., 1968, pentru tipul I):

— durata QRS $\leq$ 0,11 sec;

— orientarea axei QRS în plan frontal între —45° şi —80°;

— prezenţa undelor q cu durată mai mică de 0,02 sec, în derivaţiile I şi aVL;

— complexe ventriculare cu aspect rS în derivaţiile II, III şi aVF;

* *vectocardiografice* (după Chou şi colab., 1974, şi Friedman, 1977):

— rotaţie antiorară a buclei QRS, cea mai mare parte a sa fiind situată deasupra axei X, cu deviaţia anormală a vectorului QRS max în cadranul superior stîng (în plan frontal), posterosuperior (în plan sagital);



Scanned with OKEN Scanner

— vectorii inițiali (10, 20 și 30 ms) orientați în jos, la dreapta sau la stînga (în plan frontal);

— încetinirea înscrierii vectorilor terminali.

În ceea ce privește gradul deviației axiale stîngi (DAS) pentru diagnosticul ECG al BFSA, nu există un consens unanim. Unii autori (Ewy și colab., 1979; Rosenbaum și colab., 1968, 1969; Yano și colab., 1975) admit o deviație axială stîngă de minimum $-45°$, în timp ce alții (Gertsch, 1979) acceptă o DAS de cel puțin $-30°$. Cercetările lui Zamfirescu și colab. (1981) au demonstrat că se pot întîlni aspecte VCG indicative de BFSA chiar în unele cazuri cu DAS cuprinsă între $-1°$ și $-29°$.

Menționăm că deviația axială stîngă care depășește $-30°$ este denumită „accentuată" sau „marcată" (Corne și colab., 1965), iar cea care depășește $-45°$ „extremă" (Jacobson și colab., 1977).

Prezența undelor q „septale" în I și aVL pentru diagnosticul de BFSA este considerată neesențială deoarece aspectul VCG al forțelor inițiale ale buclei QRS în cazurile cu unde q prezente pe ECG (în I și aVL) a dovedit că vectorul inițial (20 msec) este orientat în jos și la dreapta, iar în cazurile cu unde q absente este orientat în jos și la stînga.

### 7.5.4. BLOCUL FASCICULAR STÎNG POSTERIOR

Este tulburarea de conducere intraventriculară cea mai puțin frecventă. Castellanos și colab. (1971) au constatat o prevalență a deviației axiale drepte (axa QRS $\geqslant +90°$) de 2,7 % la subiecți care depășeau vîrsta de 56 ani și de 17,4 % a deviației axiale stîngi (axa QRS $> -30°$).

Pînă în prezent nici o informație nu ne permite stabilirea cu certitudine a limitei deviației axiale drepte indicative pentru blocul fascicular stîng posterior. Astfel, Medrano și colab. (1972) au descris cazuri de BFSP validate vectocardiografic cu axa QRS în plan frontal cuprinsă între $+60°$ și $+90°$, în timp ce Fernandez (1973) fixează limita superioară a deviației axiale drepte în BFSP la $+160°$. În orice caz, pentru stabilirea cu certitudine a diagnosticului de BFSP trebuie eliminați factorii care pot determina dextrodeviația vectorilor QRS, ca de exemplu: hipertrofia ventriculară dreaptă, infarctul miocardic lateral întins, tipul somatic longilin etc.

Criteriile *electrocardiografice* de diagnostic al BFSP sînt:

— durata QRS $\leqslant$ 0,11 sec;

— orientarea axei QRS în plan frontal la $+90°$ sau mai mult;

— complexe ventriculare cu aspect rS în derivațiile I și aVL și qR în derivațiile II, III și aVF.

Aspectul *vectocardiogramei* în BFSP evidențiază:

— bucla QRS rotată orar, cu partea principală orientată la dreapta axei Y în plan frontal ($> 20$ % din aria totală a buclei), posterior și inferior (în plan sagital);

— forțele inițiale (vectorul 20 msec) ale buclei QRS îndreptate spre stînga și anterosuperior.

### 7.5.5. BLOCUL DE RAMURĂ DREAPTĂ ASOCIAT CU BLOCUL FASCICULAR STÎNG ANTERIOR

După Blondeau și Lenègre (1970), acest tip de bloc bifascicular reprezintă 30% din totalul blocurilor drepte, se întîlnește predominant la bărbați și incidența lui crește cu vîrsta. Frecvența relativ mare a întreru-



Scanned with OKEN Scanner

perii ramurii drepte şi a fasciculului anterosuperior al ramurii stîngi a fasciculului His se explică prin irigaţia lor comună, asigurată de ramura interventriculară anterioară a arterei coronare stîngi. O serie de lucrări au arătat că asocierea BRD cu BFSA constituie un precursor obişnuit al blocului cardiac total (Kulbertus şi Collignon, 1969; Kunstadt şi colab., 1973), riscul producerii fiind estimat, anual, la 6% (Kulbertus, 1973), 10% (Lasser şi Haft, 1968) sau 14% (Saltzman şi colab., 1966).

Diagnosticul *electrocardiografic* se bazează pe următoarele modificări (Zamfirescu şi colab., 1978):

— complexe QRS în $V_1$ cu aspect indicativ de BRD (R larg şi crosetat, complexe rR′ sau rSR′ sau rSr′) cu S larg în derivaţiile I şi $V_6$;

— durata QRS $\geqslant$ 0,12 sec;

— întîrzierea deflexiunii intrinsecoide mai mică de 0,06 sec în $V_6$ (pentru a exclude BRS complet);

— axa QRS în plan frontal mai negativă decît —30°;

— complexe ventriculare cu aspect rS în derivaţiile II, III şi aVF.

Saltzman şi colab. (1966), studiind morfologia *vectocardiogramei* blocului de ramură dreaptă asociat cu blocul fascicular stîng anterior, au descris trei tipuri: A, B şi intermediar.

*Tipul A* este caracterizat în plan orizontal prin forma clasică a buclei QRS orientată anterior sau posterior, rotată antiorar, avînd partea preterminală şi terminală situată anterior şi la dreapta cu încetinirea marcată a înscrierii vectorilor acestora.

În plan frontal, vectorii iniţiali ai buclei QRS sînt orientaţi sub axa 0°—180°, partea principală a buclei fiind rotată anterior şi situată deasupra axei; încetinirea înscrierii vectorilor preterminali şi terminali.

*Tipul B* prezintă, în plan orizontal, bucla QRS situată aproape sau în totalitate anterior axei 0°—180°, iar, în afara tendinţei forţelor iniţiale de a se rota antiorar, restul buclei QRS este rotată orar.

În plan frontal, bucla QRS este în general alungită, forţele iniţiale sînt orientate fie dedesubtul, fie imediat deasupra axei 0°—180°, iar partea principală este situată deasupra axei 0°—180°.

*Tipul intermediar* prezintă bucle QRS de aspecte variabile, avînd, parţial, caracteristici comune cu cele ale tipului A sau B.

### 7.5.6. BLOCUL DE RAMURĂ DREAPTĂ ASOCIAT CU BLOCUL FASCICULAR STÎNG POSTERIOR

Este excepţional de rar (0,05% după statistica lui Varriale şi Kennedy, 1972), predomină la bărbaţi, iar frecvenţa sa creşte cu vîrsta. În 40% din cazuri coexistă insuficienţa coronariană, iar în 30% din cazuri se asociază o cardiopatie valvulară sau ventriculară stîngă (valvulopatie aortică etc.). La 30% din bolnavi acest tip de bloc fascicular este considerat „idiopatic", fiind consecinţa lezării primitive sclerodegenerative a SCI (boala lui Lenègre).

Raritatea blocului fascicular stîng posterior asociat cu blocul de ramură dreaptă, ca şi a BFSP izolat, se explică prin vulnerabilitatea mai redusă a filetelor posterioare ale ramurii stîngi datorită, pe de o parte, faptului că aceste filete sînt mai numeroase decît filetele anterioare ale aceleiaşi ramuri şi că sînt irigate atît de artera interventriculară anterioară cît şi de cea posterioară, iar pe de altă parte faptului că filetele posterioare, situate în pereţii camerei de recepţie a ventriculului stîng, sînt mai rar afectate de suferinţele ventriculului stîng.



Scanned with OKEN Scanner

Cu toate că unii autori consideră acest bloc bifascicular ca avînd un prognostic sever, Fernandez şi colab. (1973), ca şi Scanlon şi colab. (1970), menţionează evoluţia acestuia spre bloc atrioventricular complet numai la 10—20% din cazuri.

Diagnosticul *electrocardiografic* se face după următoarele criterii :

— durata QRS $\geqslant$ 0,12 sec ;

— întîrzierea deflexiunii intrinsecoide $\geqslant$ 0,09 sec în $V_1$ ;

— complexe ventriculare cu aspect rR′, rSR′ sau rSr′ în derivaţiile precordiale drepte şi cu aspect rS în I, aVL şi qR în II, III, aVF ;

— orientarea axei QRS în plan frontal la peste +100°.

Criterii *vectocardiografice* :

— vectorii iniţiali (10 şi 20 msec) ai buclei QRS orientaţi anterior şi la stînga, cu partea principală a buclei rotată în sens orar, deplasată posterior şi la dreapta ;

— încetinirea înscrierii vectorilor preterminali şi terminali ai buclei QRS, cu partea terminală orientată anterior şi la dreapta cu reîntoarcere spre punctul de origine a buclei (aspect în „pinten").

### 7.5.7. BLOCUL DE RAMURĂ STÎNGĂ ASOCIAT CU BLOCUL FASCICULAR STÎNG ANTERIOR

Asocierea unei deviaţii axiale stîngi cu blocul de ramură stîngă complet este cunoscută de mult timp şi semnalată în majoritatea tratatelor de electrocardiografie (Fattorusso şi Ritter, 1963 ; Lepeschkin, 1951 ; Zuckermann, 1959) sub numele de „varianta discordantă", cu deflexiunea principală a QRS pozitivă în I şi negativă în III, comparativ cu „varianta concordantă" în care deflexiunea principală a QRS este pozitivă în toate cele trei conduceri standard bipolare. În majoritatea lucrărilor nu se indică frecvenţa asocierii BRS cu DAS accentuată. Totuşi, Blondeau (1974), adoptînd ca limită a DAS accentuate valoarea de —45°, a constatat o frecvenţă de 21% la 840 cazuri cu BRS.

Cînd axa QRS este situată între +30° şi —30° are loc o activare sincronă a reţelei Purkinje aferente celor două fascicule stîngi. Atunci cînd deviaţia axei QRS este mai negativă decît —30°, teritoriul aferent fasciculului posteroinferior stîng va fi activat primul.

În cazul asocierii BRS complet cu DAS accentuată, unii autori au emis ipoteza blocării ramurii stîngi la două niveluri : blocarea proximală completă a trunchiului ramurii stîngi şi blocarea distală a fasciculului anterosuperior (Davies şi Evans, 1960 ; Demoulin, 1973). Alţi autori (Blondeau, 1974 ; Rosenbaum şi colab., 1970) consideră că deviaţia axială stîngă, la unele cazuri de bloc complet de ramură stîngă, nu ar fi determinată de existenţa unui bloc fascicular stîng anterior ci, mai degrabă, de tulburări mai distale ale activării ventriculare, implicînd reţeaua Purkinje sau peretele liber al ventriculului stîng.

Experimental s-a demonstrat că modificările electrocardiografice determinate de BFSA (sau BFSP) au dispărut cînd s-a secţionat trunchiul ramurii stîngi a fasciculului His apărînd pe ECG imaginea de BRS (Rosenbaum şi colab., 1970).

Rărirea frecvenţei cardiace prin manevre de stimulare vagală (compresia pe zona sinusului carotidian) sau o diastolă lungă postextrasistolică poate permite ramurii stîngi a fasciculului His să-şi recapete parţial sau total conductibilitatea.



Scanned with OKEN Scanner

Referitor la caracterul funcţional al unor tulburări de conducere intraventriculare, subliniem faptul că natura incompletă a unor blocuri complete poate fi inaparentă pe ECG de suprafaţă, dar se poate evidenţia prin metoda stimulării atriale combinate cu electrograma de suprafaţă.

În concluzie, în cazul asocierii unui BRS complet cu blocul fascicular stîng anterior, diagnosticul pozitiv va fi pus pe baza următoarelor modificări electrovectocardiografice :

* criterii *electrocardiografice* :

— deviaţie axială stîngă egală sau mai mare de —30° ;

— durata QRS ⩾ 0,12 sec ;

— R larg, crestat, în derivaţiile I, $V_5$ şi $V_6$ ;

— deflexiunea intrinsecoidă ⩾ 0,09 sec în $V_6$ ;

— lipsa undelor q în I, II, III, $V_5$ şi $V_6$ ;

* criterii *vectocardiografice* :

— rotaţia antiorară a buclei QRS cu vectorii iniţiali orientaţi inferior şi la stînga şi cu deviaţia anormală a vectorului QRS max, în cadranul superior stîng (în plan frontal) ;

— cea mai mare parte a buclei QRS situată în cadranul posterosuperior (în plan sagital) ;

— întîrzierea înscrierii vectorilor preterminali şi terminali ai bucleî QRS.

### 7.5.8. DIAGNOSTICUL UNOR TULBURĂRI DE CONDUCERE INTRAVENTRICULARE ASOCIATE CU INFARCTUL MIOCARDIC SECHELAR

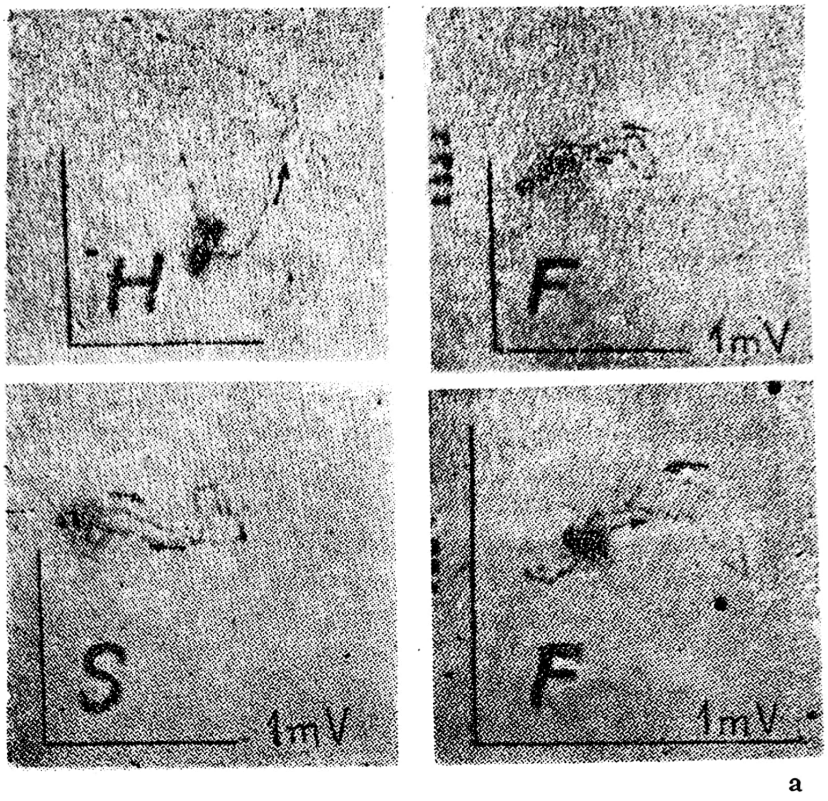
#### 7.5.8.1. Blocul fascicular stîng anterior asociat cu infarctul miocardic inferior

Încă din 1956, Grant a menţionat că deviaţia axială stîngă nu este o modificare ECG inofensivă deoarece multe din cazurile observate prezentau la necropsie fie o fibroză difuză, fie un infarct miocardic vechi. După unii autori, se admite că deviaţia axială stîngă accentuată ($\hat{A}QRS_F \geqslant -30°$) este relativ rar întîlnită în lipsa unei afecţiuni a ventriculului stîng, principalele boli cardiace dobîndite, asociate, fiind infarctul anterolateral, coronaropatia, hipertrofia ventriculară stîngă şi unele forme de cardiomiopatie (Banta şi colab., 1964 ; Corne şi colab., 1965 ; Curd şi colab., 1961 ; Pryor şi Blount, 1966).

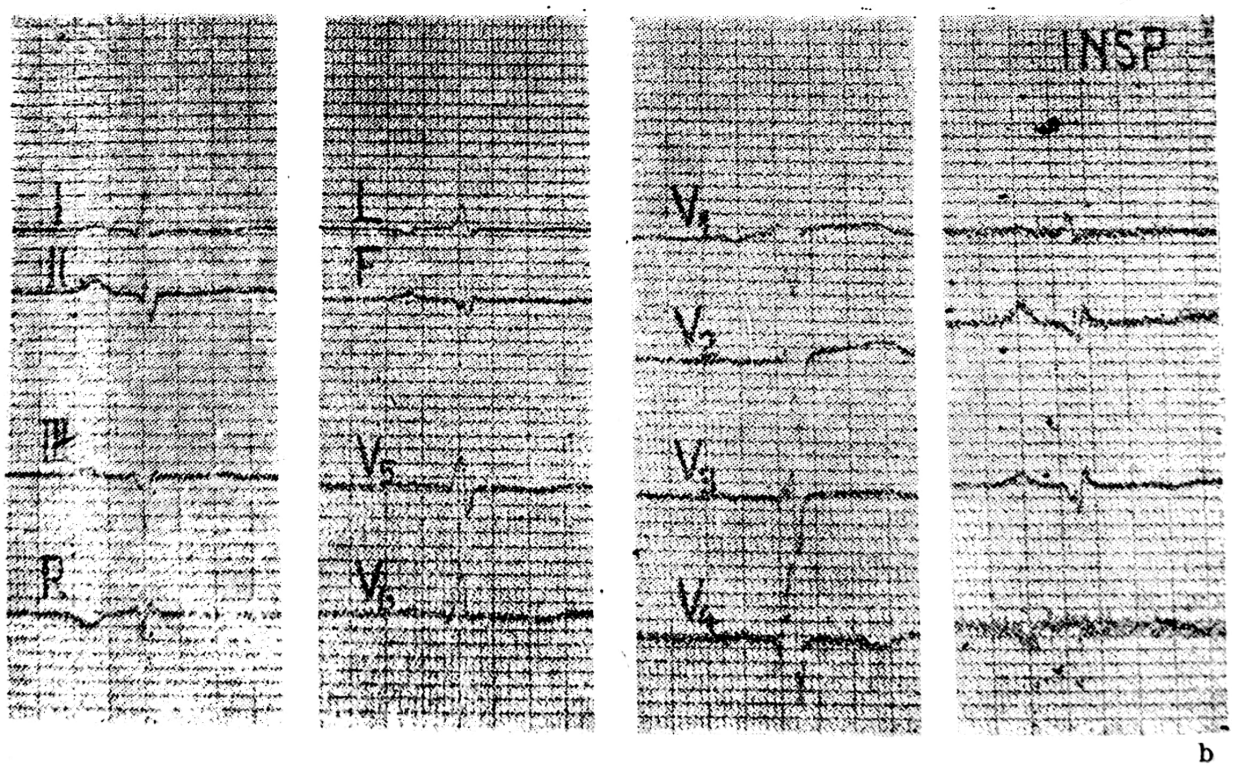
În ultimii 10—15 ani, o serie de lucrări au atras atenţia asupra unor probleme mai dificile de diagnostic a DAS accentuate, legate de posibilitatea ca această alterare ECG să fie produsă de un bloc fascicular stîng anterior, de un infarct miocardic inferior sau de o asociere a acestora (fig. 7.2). Pentru elucidarea acestor aspecte, vectocardiograma a adus elemente foarte utile de diagnostic (Benchimol şi Desser, 1972 ; Castellanos şi colab., 1971 ; Kulbertus şi colab., 1971 ; Zamfirescu şi colab., 1976), mai ales că stabilirea prezenţei sau absenţei infarctului miocardic inferior (sechelar) depinde nu numai de prezenţa undelor Q patologice în derivaţiile (II), III şi aVF care uneori lipsesc. Astfel, aproximativ 10 % din bolnavii cu IM inferior, validat vectocardiografic, prezintă pe electrocardiogramă aspect rS în derivaţiile II, III şi aVF, care, în prezenţa unei deviaţii axiale stîngi, pot fi diagnosticaţi ca bloc fascicular stîng anterior. În plus, unii autori (Shettigar şi colab., 1974) au arătat, prin studii coronarografice şi ventriculo-



Scanned with OKEN Scanner




a




b

**Fig. 7.2. — Cazul H. I., 55 ani, hipertensiune arterială. VCG frontal : cea mai mare parte a buclei QRS situată deasupra axei 0°—180°. Vectorii inițiali sînt deplasați în sus și la stînga, cu rotație orară, iar vectorii ramurei aferente a buclei QRS sînt rotați antiorar (a). ECG : Bloc fascicular inferior sting anterior, asociat cu infarct miocardic inferior (sechelar). AQRS = —45° (b) (după Zamfirescu și colab., 1976).**



Scanned with OKEN Scanner

grafice, că proba de inspir profund folosită pentru stabilirea semnificației aspectului QS în II, III și aVF nu este totdeauna concludentă.

Pentru diagnosticul coexistenței BFSA cu infarctul miocardic inferior (sechelar) sînt validate următoarele criterii *vectocardiografice*:

* *în plan frontal*:

— orientarea buclei QRS deasupra axei 0°—180° și rotația orară a vectorilor inițiali (10, 20 și 30 msec);

— rotația antiorară a porțiunii mijlocii și terminale a buclei QRS și încetinirea înscrierii vectorilor terminali;

— vectorul QRS max situat în cadranul superior stîng;

* *în plan sagital*:

— figură în formă de „S" sau rotație antiorară a buclei QRS;

— vectorii inițiali (20, 30 msec) ai buclei QRS situați deasupra axei 0°—180°;

— deplasarea vectorului QRS max posterior și superior;

— încetinirea înscrierii vectorilor terminali.

### 7.5.8.2. Infarctul miocardic posterobazal asociat cu blocul de ramură dreaptă

Peretele posterior al cordului este partea posterobazală sau dorsală a ventriculului stîng situată între peretele lateral (superior) și cel inferior, către baza conului ventriculului stîng. El este denumit, uneori, peretele posterior adevărat deoarece, în vechea terminologie, peretele inferior (diafragmatic) era numit posterior. Ca urmare, infarctul peretelui posterior este cunoscut și sub numele de infarct miocardic posterior adevărat, posterior direct sau dorsal (Zamfirescu și colab., 1978).

Dificultățile de diagnostic pozitiv electrocardiografic al IM posterobazal rezidă în faptul că nici o derivație convențională nu este orientată către fața posterioară a cordului. Din acest motiv, trebuie să se țină cont de modificările „în oglindă" care apar în derivațiile orientate către fața anterioară, nelezată a cordului, adică în derivațiile precordiale.

Criteriul *electrocardiografic* de bază al diagnosticului IM posterobazal îl constituie raportul supraunitar $RV_1/SV_1$ (în absența blocului de ramură incomplet sau complet), dar și acesta este echivoc după unii autori (Perloff, 1964), deoarece unde R hipervoltate în $V_1$ și $V_2$ pot fi de asemenea înregistrate în hipertrofia ventriculară dreaptă, sindromul WPW (tip A) sau chiar la inimi normale cu rotație antiorară.

Criteriile *vectocardiografice* pentru diagnosticul IM posterobazal se bazează pe următoarele modificări:

* *în plan orizontal*:

— suprafața anterioară a buclei QRS este mai mare de 70 % din aria totală;

— durata forțelor anterioare mai mare de 50 msec;

— bucla QRS rotată orar (în absența hipertrofiei ventriculare drepte);

* *în plan sagital*:

— deplasarea buclei QRS anterior axei 0°—180°.



Scanned with OKEN Scanner

În cazul coexistenței unui IM posterobazal cu blocul de ramură dreaptă, criteriile *vectocardiografice* de diagnostic sînt următoarele (în plan orizontal) :

— deplasarea complet anterioară a buclei QRS ;

— deformarea buclei QRS caracteristică blocului de ramură dreaptă (aspect în „8") ;

— încetinirea înscrierii vectorilor terminali.

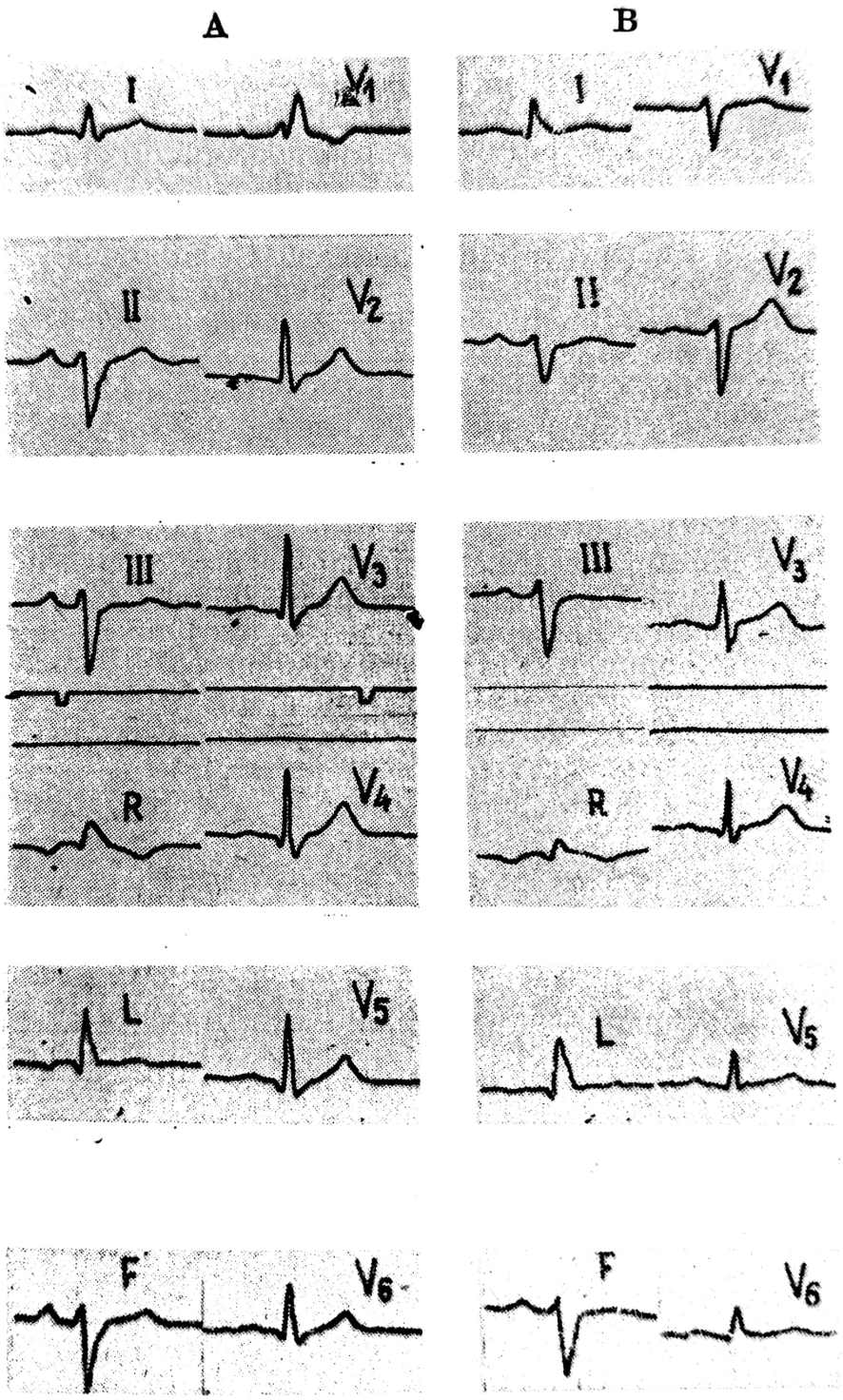



Fig. 7.3. — Cazul G. S., 48 ani. Bloc de ramură dreaptă, asociat cu bloc fascicular sting anterior (*A*). După 2 luni de administrare a medicației protectoare miocardocoronariene, se constată deblocarea ramurii drepte a fasciculului His. (*B*).



Scanned with OKEN Scanner

## 7.6. PRINCIPII DE TRATAMENT ÎN TULBURĂRILE DE CONDUCERE INTRAVENTRICULARE

Descoperite electrocardiografic la subiecţi asimptomatici sau la bolnavi cu suferinţe cardiace clinic manifeste, tulburările de conducere intraventriculare obligă, de cele mai multe ori, medicul la luarea unei decizii terapeutice.

După opinia noastră, la o persoană ce depăşeşte vîrsta de 40 ani, prezenţa unui bloc bifascicular sau, chiar, monofascicular asimptomatic, cu parametri hemodinamici nealteraţi în repaus, impune măsuri de ordin general ce se referă, în principal, la schimbarea stilului de viaţă (combaterea factorilor de risc) şi instituirea unui tratament de protecţie miocardo-coronariană care să amelioreze perfuzia miocardului şi să realizeze un metabolism miocardic mai economic. Efectele posibile ale unei astfel de conduite la unul dintre pacienţii noştri sînt revelatoare (fig. 7.3).

La subiecţii tineri, blocul monofascicular asimptomatic poate avea un determinism genetic şi nu necesită tratament medicamentos, dar menţinerea acestor pacienţi în evidenţa cabinetului de cardiologie şi controlul lor periodic sînt obligatorii.

Cînd tulburarea de conducere intraventriculară este constatată în contextul unei boli cardiace, eforturile terapeutice vor fi îndreptate, în primul rînd, spre afecţiunea de bază şi, secundar, spre rezolvarea tulburării de conducere.

O atenţie specială necesită tulburările de conducere apărute în faza acută a infarctului de miocard. Blocul bifascicular izolat sau asociat cu alungirea intervalului PR, în astfel de cazuri, impune ca măsură terapeutică imediată electrostimularea cardiacă ce va fi menţinută pe toată durata fazei acute, renunţarea la pacemaker fiind condiţionată de ameliorarea semnificativă a parametrilor hemodinamici (Grec şi Perret, 1985).

La pacienţii cu bloc de ramură (dreaptă sau stîngă) şi bloc AV de gradul I, candidaţi la bloc AV total cînd intervalul H—V depăşeşte 70 ms, este indicată implantarea unui pacemaker în scop profilactic (Streian şi Luca, 1984).

### BIBLIOGRAFIE


BANTA H. D., GREENFIELD J. C., ESTES E. H. Jr., *Left axis deviation*, Amer. J. Cardiol., 1964, **14**, 330.

BENCHIMOL A., DESSER K. B., *Advances in clinical vectocardiography*, Amer. J. Cardiol., 1975, **36**, 76.

BLONDEAU M., *Le bloc complet de la branche gauche avec forte déviation axiale gauche de QRS. II. Étude anatomique*, Arch. Mal. Cœur, 1974, **67**, 635.

BLONDEAU M., *Le bloc complet de la branche gauche avec forte déviation axiale gauche de QRS. I. Étude clinique*, Arch. Mal. Cœur, 1974, **67**, 621.

BODM-AUDORFF U., KÖHLER U., BECKER E., FUCHS E., MAINZER K., PETER J. K., WICHERT P., *Nächtliche Herzrhythmusstörungen bei Schlafapnoe Syndrom*, Dtsch. med. Wschr., 1984, **109**, 853.

BRAINERD H., MARGEN S., CHATTON M., *Elemente practice de diagnostic şi tratament*, Ed. medicală, Bucureşti, 1967, p. 333.

CASTELLANOS A. Jr., CHAHINE R. A., CHAPUNOFF E., GOMEZ J., PORTILLO B., *Diagnosis of left anterior hemiblock in the presence of inferior wall myocardial infarction*, Chest, 1971, **60**, 543.

CHOU T. C., HELM R. A., KAPLAN S., *Clinical Vectorcardiography*, Grune and Straton, New York, 1974.




Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 8

# DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL CARDIOMIOPATIILOR

## 8.1. DEFINIŢIE ŞI CLASIFICARE

În anul 1957, Brigden a descris un grup de boli ale miocardului, de etiologie necunoscută, cu coronarele normale, sub numele de cardiomiopatii necoronariene. În ultimii 20 de ani, definirea şi clasificarea acestui grup de boli au suferit numeroase modificări determinate, pe de o parte, de criteriile diferite luate în consideraţie de autori, iar, pe de altă parte, de progresul permanent al tehnicilor de investigaţie morfologică şi explorare funcţională a inimii.

În conformitate cu recomandările cuprinse în *Report of the WHO/ISFC Task Force* (1980), acceptate şi reproduse în anexa 1 din *Report of a WHO Expert Committee* (1984), *cardiomiopatiile* (CM) *sînt definite ca boli ale miocardului de etiologie necunoscută*. Din punct de vedere clinic şi fiziopatologic, CM evoluează sub următoarele trei forme : dilatativă (congestivă), hipertrofică (cu sau fără obstrucţie) şi restrictivă.

Grupul cardiomiopatiilor cunoscute anterior ca „primare" sau „primitive", sînt denumite actualmente *cardiomiopatii*, iar cele „secundare" *cardiomiopatii specifice*, redefinite pe baza conceptului original al lui Goodwin ca „boli ale miocardului de etiologie cunoscută sau asociate unor afecţiuni ale altor sisteme".

## 8.2. CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ (CONGESTIVĂ)

Este caracterizată prin dilatarea uni- sau biventriculară, asociată cu un anumit grad de hipertrofie. Cardiomegalia apare precoce în evoluţia bolii, justificînd termenul de CM dilatativă, în timp ce în stadiile avansate sînt dominante manifestările de insuficienţă cardiacă congestivă (CM congestivă). Reevaluarea, la acești bolnavi, a istoricului bolii, examenului fizic, investigaţiilor de laborator şi cardiohemodinamice nu pune în evidenţă o suferinţă anterioară cu determinare cardiacă.

### 8.2.1. TABLOUL CLINIC

Datele furnizate de examenul clinic arată, în stadiile iniţiale, o simptomatologie caracteristică insuficienţei ventriculare stîngi : dispnee de efort, crize de dispnee paroxistică nocturnă şi, uneori, edem pulmonar. Ulterior, odată cu agravarea insuficienţei „pompei" cardiace, apar edeme



Scanned with OKEN Scanner

ale membrelor inferioare, stază hepatică cu ascită. Presiunea venoasă centrală este, de obicei, crescută şi pulsul jugular evident. Datorită dilatării marcate a cavităţilor cordului, la examenul obiectiv se constată suflu sistolic de regurgitare (mitrală şi tricuspidiană) şi prezenţa ritmului de galop. Presiunea arterială este, de obicei, normală; cînd este crescută, trebuie luată în consideraţie existenţa unei cardiopatii hipertensive. În 10—30 % din cazuri apare fibrilaţia atrială, care poate favoriza declanşarea episoadelor sincopale. Tabloul clinic poate fi complicat de eventuale embolii sistemice sau pulmonare.

### 8.2.2. MODIFICĂRI HISTOLOGICE ŞI ELECTRONOPTICE

Celulele miocardului contractil prezintă, de regulă, o aliniere normală, hipertrofia miofibrilelor şi a nucleilor, iar în interstiţii se constată infiltrate inflamatorii şi acumulare de ţesut fibros. Uneori se observă modificări degenerative sub forma miocitolizei. Endocardul apare îngroşat nespecific. Vasele mici, intramiocardice, sînt, de obicei, normale. La microscopia electronică se observă: creşterea numărului de ribozomi şi mitocondrii, modificări degenerative ale actinei şi miozinei, alterarea discurilor intercalare.

### 8.2.3. INVESTIGAŢII FUNCŢIONALE

*Electrocardiograma* evidenţiază modificări nespecifice: tendinţă de hipovoltaj a complexelor QRS, tulburări de ritm şi de conducere variate.

*Radiografia cordului* arată, deseori, o cardiomegalie importantă produsă de dilatarea tuturor cavităţilor (în special ventriculul stîng), cu semne de congestie pulmonară.

*Ecocardiografia* permite evaluarea separată a dimensiunilor cavităţilor inimii (diametre şi volume), evidenţierea cardiomegaliei şi hipochineziei parietale globale, aprecierea funcţionalităţii aparatului valvular şi determinarea fracţiei de ejecţie.

Recent, Meclea şi colab. (1985) au publicat rezultatele unui studiu ecocardiografic efectuat pe un lot de bolnavi cu CM dilatativă, estimînd o serie de parametri care au valori constant reduse în această boală şi pot avea valoare predicativă în diferenţierea aceste ia faţă de ectaziile ventriculare secundare altor cauze (infarct miocardic). Astfel, *indicele valvă-endocard* care cuantifică aspectul ecografic „aparat valvular mitral disociat", calculat după formula:

$$\frac{DTD - [(E - S) + (C - E)]}{DTD},$$

în care:

DTD = diametrul telediastolic
(E—S) = distanţa de la punctul E la endocardul septal
(C—E) = distanţa de la punctul C la endocardul parietal,

a prezentat valori medii semnificativ mai mici ($0,4 \pm 0,28$) la bolnavii cu CMD, faţă de normali ($0,91 \pm 0,01$) şi de cei cu ectazie ventriculară postin-

farct (0,89±0,12), în timp ce *indicele de grosime normalizată*, calculat după formula :

$$\frac{GSIV + GPVS}{DTD},$$

în care :

GSIV = grosimea septului interventricular
GPVS = grosimea peretelui ventricular stîng,

nu a putut diferenţia bolnavii cu CMD (0,29 ± 0,07), de cei cu ectazie ventriculară (0,25 ± 0,06), ambele loturi de bolnavi avînd, însă, valori mai mici decît ale lotului martor (0,44±0,04).

*Angiocardiografia* evidenţiază creşterea presiunii şi volumului enddiastolic ventricular, ca şi hipochinezia parietală ca expresie a deprimării globale a inotropismului. Cazurile cu fracţie de ejecţie sub valorile normale şi presiune de umplere ventriculară crescută au un prognostic rezervat.

Furubayashi (1981) semnalează creşterea semnificativă a indexului volumului endsistolic şi a celui enddiastolic ale ventriculului stîng la bolnavii cu CM congestivă.

După Streian şi Apetrei (1985), criteriile de diagnostic în CM dilatativă sînt : — cardiomegalie dată de hipertrofia (dilatarea) uni- sau biventriculară ; — modificări electrocardiografice persistente ; — prezenţa galopului ventricular şi/sau atrial ; — absenţa unei alte cauze (valvulopatii, cardiopatii congenitale, pericardită, cord pulmonar cronic, cardiopatie hipertensivă sau ischemică).

#### 8.2.4. CONDUITA TERAPEUTICĂ

Deoarece CM dilatativă evoluează clinic ca o insuficienţă cardiacă prin disfuncţie de „pompă", tratamentul cuprinde, în linii generale, aceleaşi indicaţii, formulate, bineînţeles, după stabilirea clasei funcţionale, şi anume : restrîngerea activităţii fizice, alimentaţie hiposodată, diuretice, cardiotonice şi vasodilatatoare.

Bolnavii pot beneficia de tratamentul cu digoxin (atenţie la respectarea dozelor optime pentru evitarea efectelor toxice) sau cu alţi agenţi care stimulează inotropismul (dobutamina, dopamina). Dintre medicamentele vasodilatatoare menţionăm : hidralazina, prazosinul, nitraţii şi, mai nou, captoprilul (reduce postsarcina şi diminuează retenţia hidrosalină prin inhibarea secreţiei de aldosteron). Medicaţia diuretică (furosemid 40—80 mg/zi) se introduce în stadiile mai avansate ale bolii. Pacienţilor cu edeme ale membrelor inferioare şi debit cardiac scăzut li se adaugă anticoagulante pentru prevenirea accidentelor tromboembolice. Tratamentul antiaritmic se face diferenţiat. Se interzice bolnavilor consumul băuturilor alcoolice.

### 8.3. CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ

Constituie o entitate morfopatologică caracterizată prin dezorganizarea totală a dispunerii (orientării) fibrelor miocardice hipertrofiate. În forma de *CM hipertrofică obstructivă*, procesul interesează cu precădere



Scanned with OKEN Scanner

septul interventricular, în special porţiunea bazală a acestuia (hipertrofie asimetrică), conducînd la apariţia, în timpul sistolei, a unui obstacol în tractul de ejecţie al ventriculului stîng. Cînd procesul de hipertrofie patologică este răspîndit difuz în septul interventricular şi în peretele liber al ventriculului stîng (hipertrofie concentrică) se realizează forma de *CM hipertrofică neobstructivă*.

### 8.3.1. CONSIDERAŢII ASUPRA MECANISMELOR PATOGENETICE

Există un consens în a considera că afecţiunea este determinată genetic (transmisă autosomal dominant); de aceea, precizarea caracterului ereditar, familial, contribuie substanţial la punerea diagnosticului de CM hipertrofică în contextul clinic şi al datelor furnizate de explorările funcţionale cardiohemodinamice menţionate la punctele 8.3.3 şi 8.3.4.

În antecedentele eredocolaterale ale bolnavilor se întîlnesc deseori cazuri de morţi subite. În patogenia bolii a fost implicat şi sistemul antigenic de histocompatibilitate HLA, antigenul HLA-DR4 fiind prezent la 73 % dintre pacienţii cu CM hipertrofică obstructivă faţă de 33 % la lotul normal de control (Matsumori şi colab., 1981).

Unele observaţii sugerează o anumită legătură între catecolamine, tulburările endocrine şi CM hipertrofică. Astfel, Witzker şi Kaye (1976) au constatat că administrarea factorului de creştere a nervilor la cîini poate determina o hipertrofie miocardică cu dezorganizarea orientării fibrelor, apariţia gradientului sistolic intraventricular prin obstrucţia camerei de ejecţie şi creşterea concentraţiei catecolaminelor în miocard. De asemenea, administrarea noradrenalinei în doze subhipertensive la cîini poate determina modificări histopatologice asemănătoare celor din CM hipertrofică (Laks şi colab., 1973). Se sugerează posibilitatea existenţei unei deficienţe enzimatice sau a altor factori care ar „denatura" interacţiunea între noradrenalină şi situsurile receptoare miocardice. Influenţa benefică a terapiei cu antagonişti ai calciului sprijină ipoteza unei dereglări metabolice a calciului la nivelul fibrei miocardice.

### 8.3.2. MODIFICĂRI HISTOLOGICE ŞI ELECTRONOPTICE

La examenul macroscopic, cordul apare moderat crescut de volum, muşchii papilari îngroşaţi, peretele ventricular de consistenţă crescută. În forma asimetrică (obstructivă) a bolii, hipertrofia interesează cu precădere septul interventricular, pereţii liberi ai ventriculului stîng prezentînd un proces de hipertrofie secundară, difuză, adaptativă (Hagi Paraschiv-Dosius, 1983). În formele neobstructive, procesul de hipertrofie patologică interesează, deopotrivă, septul interventricular şi pereţii liberi.

Microscopic, frapează dezorganizarea dispunerii şi hipertrofia fibrelor musculare (diametrul creşte de la 10—15 μ la 60—80 μ); nucleii au forme bizare, înconjuraţi deseori de un halou, în care, analizele histochimice au pus în evidenţă o acumulare masivă de glicogen. Arterele coronare (ramurile principale, epicardice) sînt, în mod obişnuit, normale, ca şi vasele intramurale. Ocazional s-a semnalat îngroşarea intimei arteriolelor din jurul ţesutului fibros interstiţial, dar aceste modificări sînt considerate secundare. Endocardul este îngroşat nespecific.



Scanned with OKEN Scanner

Studiile electronoptice au pus în evidență creșterea numărului mitocondriilor, anomalii ale sarcomerelor (alungirea acestora, modificări ale benzilor Z), joncțiuni intercelulare anormale.

### 8.3.3. CONSIDERAȚII FIZIOPATOLOGICE. IMPLICAȚII CLINICE

În majoritatea cazurilor, cardiomiopatia hipertrofică este multă vreme bine tolerată, devenind clinic manifestă de-abia la vîrsta adolescenței sau mai tîrziu. Există o mare variabilitate interindividuală în ceea ce privește manifestările clinice și fiziopatologice ale bolii, rapiditatea evoluției și răspunsul favorabil la tratament.

*Hipertrofia miocardului ventricular*, prezentă chiar de la naștere poate fi segmentară sau difuză.

Contracția energică a miocardului ventricular hipertrofiat golește aproape complet ventriculul în prima jumătate a sistolei. Volumul enddiastolic al ventriculului stîng este mic, iar fracția de ejecție are valori obișnuite în jur de 80% sau mai mult. În forma obstructivă, septul interventricular hipertrofiat bombează în cavitatea ventriculară, iar în timpul mezosistolei, prin deplasarea (tracțiunea, împingerea) anterioară a valvulei mitrale anterioare spre sept se realizează o *stenoză intraventriculară dinamică* ce explică apariția gradientului presional intraventricular.

Factorii care stimulează inotropismul (izoproterenolul, digitala, dopamina etc.) sau cei care reduc rezistența vasculară sistemică (nitritul de amil, efortul fizic, căldura excesivă) cresc gradul obstrucției intraventriculare și, implicit, gradientul presional sistolic. Pe măsura accentuării obstrucției, gradientul crește, debitul aortic diminuează, favorizînd declanșarea episoadelor sincopale. La rîndul său, deplasarea anterioară a valvulei mitrale anterioare explică existența unui anumit grad de insuficiență (regurgitare) mitrală (suflu sistolic de ejecție în zona ventriculară stîngă).

*Scăderea complianței ventriculare* este determinată de îngroșarea excesivă a pereților ventriculari și a septului interventricular. Ca urmare, crește presiunea enddiastolică și, retrograd, se produce distensia atriului stîng cu creșterea presiunii în capilarul pulmonar. La auscultația cordului se constată prezența zgomotelor IV și III; se palpează impulsul atrial. Clinic, bolnavii acuză palpitații, dispnee care se accentuează la eforturi relativ mici care pot declanșa, uneori, edemul pulmonar acut. Simptomatologia poate simula angina pectorală sau o valvulopatie mitrală cînd suflul sistolic se asociază cu uruitura diastolică.

În formele neobstructive (fără obstacol la ejecția ventriculară), simptomatologia se aseamănă cu cea din formele obstructive. Cu timpul, formele neobstructive pot evolua spre cele obstructive.

Secvența normală a evenimentelor ventriculare diastolice este serios afectată de scăderea complianței parietale. În CM hipertrofică, prelungirea timpului de relaxare izovolumică și reducerea umplerii ventriculare ca urmare a modificării complianței diastolice și, probabil, a geometriei anormale a cavității ventriculare au un rol primordial, mai important decît obstrucția intraventriculară, condiționînd în mare măsură prognosticul bolii.



Scanned with OKEN Scanner

*Cinetica parietală ventriculară* nu este uniformă, constatîndu-se, de regulă, hipochinezia septului interventricular hipertrofiat, în timp ce peretele liber se contractă viguros.

Deşi, în general, funcţia de „pompă" este aparent menţinută în limite normale multă vreme (indicii fazei izovolumice şi cei ai fazei de ejecţie ai sistolei ventriculare), performanţa unităţii musculare (raportul dintre travaliul ventriculului stîng pe minut şi masa ventriculului stîng) a avut o valoare de 2 ori mai mică decît cea normală, iar relaţia dintre presarcină şi travaliul unităţii musculare a ventriculului stîng a arătat că *starea inotropă a unităţii musculare este deprimată în CM hipertrofică* (Furubayashi, 1981).

### 8.3.4. INVESTIGAŢII FUNCŢIONALE

*Examenul ECG* arată, de obicei, macrovoltaj de tip hipertrofie ventriculară stîngă şi unde T negative, ample, în conducerile precordiale. Aceste modificări asociate cu un interval PR scurt şi cu unde P largi (durata 0,12 sec), ce sugerează dilatarea (hipertrofia) atriului stîng, furnizează importante elemente de diagnostic pozitiv. La circa 1/3 din cazuri se pot înregistra unde Q adînci, de pseudonecroză. Prezenţa acestora la un subiect tînăr, împreună cu semne de hipertrofie ventriculară stîngă contribuie substanţial la stabilirea diagnosticului de CM hipertrofică. Mori şi colab. (1983), într-un studiu electroecocardiografic, au constatat prezenţa undelor Q de pseudonecroză la 58 % din cazurile cu CM hipertrofică asimetrică localizată în porţiunea bazală a septului interventricular şi numai la 15 % din cei cu localizare în zona apicală septală. Recent, Apetrei şi colab. (1985) semnalează la 145 de cazuri cu CM hipertrofică o incidenţă de 41 % a undelor Q şi de 56 % a undelor T negative ($> 10$ mm).

*Ecocardiografia* TM are o valoare deosebită în stabilirea diagnosticului de CM hipertrofică obstructivă dacă confirmă următoarele modificări:

— îngroşarea septului interventricular $> 15$ mm;
— raport sept / perete posterior $> 1{,}3$;
— hipochinezia aparentă a septului interventricular;
— deplasarea sistolică anterioară a valvulei mitrale anterioare (SAM), spontană sau provocată (nitrit de amil);
— închiderea mezosistolică a sigmoidelor aortice şi flutter sistolic pe valva aortică;
— reducerea diametrelor ventriculului stîng.

Ecocardiografia bidimensională permite, în plus, obiectivarea localizării şi a extinderii hipertrofiei septale.

Prezenţa izolată a acestor semne ridică şi alte probleme de diagnostic. În acest sens, amintim că SAM-ul izolat se poate întîlni şi în alte boli ca: insuficienţa aortică; hipertensiunea pulmonară primitivă, stenoza pulmonară subvalvulară, anevrismul ventriculului stîng etc. Prin administrarea de betablocante sau antagonişti ai calciului (verapamil), se reduce gradul deplasării anterioare sistolice a valvulei mitrale anterioare şi, implicit, gradientul presional intraventricular.

*Apexocardiograma* relevă unde A ample (egale sau mai mari de 25 % din amplitudinea totală a traseului), sincrone cu zgomotul IV, semn de presiune enddiastolică crescută în ventriculul stîng.



Scanned with OKEN Scanner

Se mai descrie existența unei unde secundare sistolice și accentuarea undei de umplere rapidă, sincronă cu zgomotul III (Otoiu, 1983).

*Pulsul carotidian* prezintă modificări morfologice importante, în funcție de severitatea obstrucției. În cazul obstrucțiilor intraventriculare importante, după ascensiunea rapidă protosistolică a undei pulsatile urmează o depresiune mezotelesistolică și un mic platou care se termină cu incizura dicrotă.

*Fonocardiograma* evidențiază prezența zgomotului IV (uneori și III) și suflul sistolic de ejecție cu amplitudinea maximă în prima jumătate a sistolei. Factorii care cresc obstrucția intraventriculară măresc intensitatea suflului.

Avînd în vedere că reducerea complianței parietale ventriculare modifică precoce funcția diastolică, studiul timpilor diastolici poate oferi date utile în diagnosticul pozitiv și diferențial al CM hipertrofice. Astfel, Hamada și colab. (1983), într-un studiu poligrafic (înregistrarea concomitentă a apexocardiogramei, ecocardiogramei și fonocardiogramei), pe bolnavi cu CM hipertrofică și cu hipertrofie miocardică secundară HTA esențiale, au constatat că timpul relaxării izovolumice a fost semnificativ mai mare la cei cu CM hipertrofică ($102 \pm 24$ msec) față de cei cu HTA esențială ($95 \pm 18$ msec) ($p < 0{,}01$), precum și la ambele grupuri de bolnavi față de lotul normal ($66 \pm 11$ msec) ($p < 0{,}001$).

*Angiocardiografia* arată hipertrofia mușchilor papilari și a septului interventricular, regurgitarea mitrală, forma cavității ventriculare și dispariția (eliminarea) ei virtuală la sfîrșitul sistolei (golire completă sau aproape completă).

*Cateterismul cardiac* constituie metoda de elecție pentru obiectivarea gradientului sistolic intraventricular cauzat de obstrucția tractului de ejecție.

### 8.3.5. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

În fața unui caz cu CM hipertrofică încă neconfirmat prin explorări paraclinice cardiohemodinamice va trebui făcut diagnosticul diferențial, în primul rînd cu cardiomiopatia hipertensivă. De regulă, aceasta apare la pacienți hipertensivi *vîrstnici*, cu hipertensiune arterială veche, fără boli valvulare asociate. Examenul ecocardiografic pune în evidență, la acești bolnavi, o hipertrofie ventriculară stîngă concentrică severă, în timp ce, în CM hipertrofică, hipertrofia este în mod obișnuit septală (asimetrică), această boală fiind specifică pacientului tînăr, cu incidență eredocolaterală frecventă, neasociată cu hipertensiunea arterială (Drăghici și colab., 1985). În plus, hipertrofia septală nu apare obligatoriu în cadrul evoluției hipertrofiei miocardice secundare HTA. În acest sens, Guțiu și colab. (1985) semnalează o incidență de 67% a hipertrofiei septului interventricular la pacienții cu HTA stadiul I și de 82% la cei cu HTA stadiul II.

Prezența pe traseul ECG a undelor Q de pseudonecroză obligă la diferențierea de cardiopatia ischemică. În astfel de cazuri, contextul clinic și obiectivarea suferinței miocardocoronariene prin ecocardiografie (zone parietale ventriculare cu hipodischinezie) sau prin metode radioizotopice (scintigrafia perfuziei miocardice cu $^{201}Tl$) sînt suficiente pentru diagnostic. Coronarografia obiectivează leziunile morfologice ale arborelui coronar, gradul severității și extinderii acestora.



Scanned with OKEN Scanner

Probleme particulare de diagnostic diferențial pun pacienții asimptomatici sau cei care, în cadrul unei boli cardiace sau extracardiace, au prezentat episoade sincopale, simple sau convulsivante, acestea din urmă simulînd aproape perfect crizele comițiale *grand mal*. De aceea, explorarea complexă cardiohemodinamică, inclusiv monitorizarea Holter (pentru depistarea unor eventuale aritmii paroxistice), ca și examinarea electroencefalografică (cu probe de activare) sînt de un real folos în elucidarea cauzei generatoare a sincopei. Depistarea predispoziției la manifestări paroxistice de tip sincopal constituie o preocupare permanentă în cadrul expertizei medicale a personalului aeronavigant, dat fiind faptul că unii factori solicitanți din timpul zborului (hipoxia hipobarică, inhalarea de oxigen cu hiperpresiune intrapulmonară) pot favoriza apariția crizelor sincopale (Filcescu, 1977). În cercetarea și practica medicosportivă din ultima decadă, un interes deosebit se acordă delimitării și definirii sindromului cardiac întîlnit la sportivii de performanță (*Athletic Heart Syndrome*) la care hipertrofia miocardică apare și se dezvoltă ca expresie a adaptării funcționale a unităților musculare cardiace. Existența unor cazuri de moarte subită în timpul efortului la sportivi pune problema dacă hipertrofia miocardică inițial fiziologică adaptativă, poate deveni patologică, îmbrăcînd aspectul de CM hipertrofică obstructivă, mai ales că unii autori menționează (în studii ecocardiografice) îngroșarea exagerată a septului interventricular, raportul sept/perete posterior crescînd peste valorile normale (Oakley și Oakley 1982; Shapiro 1984).

În ciuda acestei evidențe ecocardiografice *hipertrofia ventriculară la sportivi nu reduce dimensiunile cavității* ca în CM hipertrofică, ci din contră, diametrul enddiastolic al ventriculului stîng este de regulă mai mare decît la subiecții martori, nepracticanți ai sportului (Parker și colab., 1978; Cohen și colab., 1980).

### 8.3.6. EVOLUȚIA BOLII

Dintre bolnavii cu CM hipertrofică, cel puțin jumătate sînt asimptomatici, fără deficit funcțional evident. În stadiile avansate ale bolii apar semnele clinice ce oglindesc deteriorarea funcției diastolice (scăderea complianței ventriculare). Tabloul clinic este, deseori, complicat prin apariția aritmiilor care pot determina, în cazurile severe cu localizare ventriculară, moartea subită. Monitorizarea Holter timp de 24—48 de ore a evidențiat faptul că la bolnavii cu CM hipertrofică obstructivă incidența aritmiilor supraventriculare și ventriculare depășește 80% (Savage, cit. de Carp, 1983).

În evoluția CM hipertrofice există în permanență pericolul morții subite, indiferent de gradul severității bolii. Din datele statistice publicate de Sakurai (1983) rezultă că din totalul cazurilor de deces înregistrate, de mai mulți autori, la bolnavii cu CM hipertrofică obstructivă, moartea subită a fost consemnată la 40—60% dintre acestea. În explicarea apariției morții subite la bolnavii cu CM hipertrofică sînt incriminate mai multe mecanisme posibile: reducerea complianței ventriculare diastolice (prin compresia vaselor coronare intramurale), ca și aritmiile supraventriculare cu ritm rapid (fibrilație atrială) care favorizează, prin deblocarea circuitelor accesorii atrioventriculare cu conducere rapidă, apariția fibrilației ventriculare. În plus, perturbarea dinamicii $Ca^{2+}$ și acumularea lui în celula



Scanned with OKEN Scanner

miocardică alterează inotropismul și creează condiții favorizante apariției aritmiilor.

În evoluția clinică a CM hipertrofice obstructive este consemnată și posibilitatea progresiunii ei spre forma de CM dilatativă. Astfel, Fujiwara și colab. (1984) descriu cazul unui pacient care prezenta la necropsie caracteristici tipice cardiomiopatiei dilatative (congestive) în stadiu ireversibil și la care, cu 6 ani înaintea decesului, ecocardiograma evidenția o hipertrofie septală interventriculară marcată (raportul sept/perete posterior 1,9), cu mișcare anterioară a valvulei mitrale anterioare. Ulterior, în evoluția bolii, au apărut semnele și simptomele insuficienței cardiace congestive, iar cu 2 luni înaintea decesului, ecocardiograma arăta o hipochinezie parietală globală, raportul sept/perete posterior subunitar (7 mm/9 mm) și lipsa SAM.

### 8.3.7. CONDUITA TERAPEUTICĂ

*Tratamentul medicamentos* vizează două direcții principale: îmbunătățirea funcției diastolice și diminuarea obstrucției sistolice intraventriculare.

Pacienții asimptomatici, avînd forme ușoare (evidențiate prin explorarea paraclinică) de CM hipertrofică, fără tulburări de ritm surprinse în cursul monitorizării Holter, nu au nevoie obligatoriu de tratament, dar vor fi chemați periodic pentru investigații ecocardiografice și monitorizare. Vor primi indicația de a evita eforturile fizice mari, capabile să precipite decompensarea bruscă a bolii și moartea subită.

Tratamentul bolnavilor simptomatici trebuie să fie individualizat. *Betablocantele* neselective și fără activitate simpatomimetică intrinsecă induc ameliorări funcționale substanțiale. Datorită deprimării inotropismului, scad gradul de eliminare a cavității ventriculare în sistolă și consumul de oxigen miocardic (cu efecte benefice antianginoase); inhibă aritmogeneza. Din această grupă de medicamente, propranololul se folosește în doze de 300—400 mg/zi, dar, inițial, dozele administrate vor fi mai mici.

Pacienții care nu răspund favorabil la propranolol, vor fi tratați cu *antagoniști ai calciului*. Rezultate încurajatoare au fost obținute după verapamil și diltiazem. Verapamilul, administrat per os în doză de 240 mg/zi sau intravenos (5—10 mg), induce regresia hipertrofiei septale la pacienții cu CM hipertrofică obstructivă, diminuînd obstrucția sistolică la ejecția ventriculului stîng și, totodată, protejează integritatea structurală a fibrei miocardice blocînd influxul transmembranar de $Ca^{2+}$; prevenind epuizarea rezervelor de ATP, ameliorează complianța ventriculară. Studii *in vitro* aduc dovezi evidente în sprijinul ipotezei că alterarea relaxării miocardului este în primul rînd determinată de depleția rapidă a rezervelor de compuși fosfatmacroergici din miocard datorită hipoxiei, ca și de deteriorarea ulterioară a metabolismului $Ca^{2+}$ intracelular (Nayler și Williams, 1978; Mario și Martin, 1981). Prin efectul său de prelungire a perioadei refractare în nodul AV, verapamilul s-a dovedit util și în tratamentul tahicardiilor paroxistice supraventriculare.

Diltiazemul injectat intravenos (0,2 mg/kg corp) la bolnavi cu CM hipertrofică a determinat scăderea semnificativă (de la 63 ± 26 msec la 46,9 ± 28 msec) a timpului de relaxare izovolumică a ventriculului stîng (Nagao și colab., 1983). Rezultate similare sînt consemnate și de Iwase

și colab. (1984). De asemenea, nifedipina îmbunătățește evident funcția diastolică, dar administrarea ei este mult limitată datorită efectului vasodilatator asupra circulației sistemice, existînd astfel riscul eliminării cavității ventriculare în sistolă ca urmare a reducerii volumului ventricular.

*Preparatele digitalice* nu se administrează decît cu mare prudență și numai în prezența fibrilației atriale cu ritm ventricular foarte rapid și în absența gradientului presional sistolic intraventricular.

La bolnavii cu extrasistole ventriculare frecvente sau crize de tahicardie ventriculară, se recomandă amiodarona datorită binecunoscutului său efect de inhibare a activității ectopice ventriculare. *Atenție*, însă, la faptul că *amiodarona și verapamilul nu trebuie administrate niciodată împreună.*

*Tratamentul chirurgical* are indicații numai la bolnavii cu hipertrofie marcată a porțiunii bazale și medii a septului interventricular, cu obstrucție evidentă a tractului de ejecție și constă în miomectomia parțială a porțiunii septale îngroșate. Cu toate că determină o ameliorare a hemodinamicii și, implicit, a simptomatologiei, încă nu există dovezi certe că acest procedeu îmbunătățește prognosticul bolnavilor.

## 8.4. CARDIOMIOPATIA RESTRICTIVĂ

Prevalența bolii este mai mare în regiunile tropicale. În Uganda, în 14% din decesele cauzate de insuficiența cardiacă, la examenul necroptic s-a pus diagnosticul de fibroză endomiocardică, în timp ce în Nigeria 10% aparțineau aceleiași categorii (WHO, 1984). La noi în țară afecțiunea este extrem de rară.

### 8.4.1. MODIFICĂRI MORFOLOGICE

*Macroscopic*, cordul apare moderat crescut de volum, iar la deschiderea cavităților frapează îngroșarea exagerată (cîțiva mm) a endocardului. La nivelul ventriculului stîng se constată, în mod frecvent, afectarea camerei de recepție. Aparatul valvular mitral este invadat de țesut fibros (în special cuspidul posterior). Atriul stîng, de regulă, nu prezintă modificări. Cînd afecțiunea interesează și ventriculul drept, modificările produse de procesul de fibroză afectează zona imediat de sub valva tricuspidă și pe cea apexiană care, odată cu progresiunea bolii, este tracționată spre planșeul atrioventricular, obliterînd cavitățile. Valvulele sigmoide, aortice și pulmonare, ca și camerele de ejecție sînt rareori afectate. Uneori poate fi constatată prezența epanșamentului pericardic și a trombilor în cavitățile atriale.

*Microscopic* se constată o stratificare caracteristică a endocardului îngroșat. Ocazional se poate observa calcificarea endocardului. Fibrele miocardice sînt aliniate normal, dar hipertrofiate. Arteriolele intramurale au, uneori, intima îngroșată secundar procesului inflamator. Pericardul apare îngroșat nespecific.

### 8.4.2. PARTICULARITĂȚI HEMODINAMICE

Procesul de fibroză endomiocardică poate interesa separat unul din ventriculi sau pe ambii. În desfășurarea bolii, particularitățile hemodinamice sînt dependente de gradul alterării funcției diastolice și a apara-



Scanned with OKEN Scanner

tului valvular atrioventricular, de eventuala prezenţă a epanşamentului pericardiac, iar în stadiile tardive de severitatea insuficienţei „pompei" cardiace.

Reducerea complianţei diastolice apare iniţial ca o consecinţă a restricţiei cavităţii ventriculare şi, ulterior, ca o manifestare a obliterării acesteia determinînd creşterea progresivă a presiunii enddiastolice ventriculare. În forma de boală localizată la nivelul ventriculului stîng, dacă procesul de fibroză se extinde şi în muşchii papilari, aparatul valvular mitral devine incompetent şi apare regurgitarea mitrală care poate determina, în timp, o hipertensiune pulmonară, uneori, severă.

În fibroza endomiocardică predominant ventriculară dreaptă, presiunea arterială pulmonară este normală, în timp ce presiunea enddiastolică ventriculară prezintă valori crescute.

Pe măsură ce boala progresează, unda „V" din atriul drept devine dominantă în locul undei „a".

Alterarea funcţiei sistolice apare evidentă în stadiile mai avansate de evoluţie a bolii.

### 8.4.3. ASPECTE CLINICE

Semnele şi simptomele clinice variază în funcţie de localizarea procesului morbid. Într-o anumită măsură, simptomatologia se aseamănă cu cea întîlnită în pericardita cronică constrictivă.

În fibroza endomiocardică care afectează predominant ventriculul drept, ca o consecinţă a presiunii venoase centrale crescute, se poate constata : puls jugular amplu (cu modificări ale aspectului undei în funcţie de gradul regurgitării tricuspidiene), hepatomegalie pulsatilă cu ascită, edeme ale membrelor inferioare. Ascultatoriu : suflu sistolic tricuspidian cu intensitate maximă în spaţiile II—IV parasternale stîngi, zgomot III.

În CM restrictivă predominant ventriculară stîngă, simptomele sînt, în mod obişnuit, cele de insuficienţă ventriculară stîngă (dispnee de repaus şi/ sau de efort, crize de dispnee paroxistică). În funcţie de simptomatologia clinică dominantă, sînt descrise mai multe tipuri evolutive ale CM restrictive (WHO, 1984) :

— aritmic : cu frecvente tulburări de ritm, în special supraventriculare ;
— pseudocirotic : cu episoade ascitice repetate, severe ;
— pericardic : cu epanşament pericardic cronic ;
— calcificat : caracterizat prin calcifierea apexului.

În plus, este descris tipul particular cu localizarea fibrozei numai în muşchii papilari şi cordajele tendinoase ale valvei mitrale, în care dominante sînt semnele şi simptomele determinate de regurgitarea mitrală.

### 8.4.4. INVESTIGAŢII FUNCŢIONALE

*Examenul ECG* arată modificări nespecifice bolii : tulburări de ritm (atriale sau joncţionale), subdenivelarea segmentului ST sau unde T negative, unde P ample ( > 2,5 mm) de tip atrial drept, unde Q în $V_1$ şi $V_2$.

În CM restrictivă cu localizare ventriculară stîngă, poate fi înregistrat aspectul de HVS. În tipul pericardic al bolii traseul ECG apare hipovoltat.



Scanned with OKEN Scanner

*Radiografia cordului* poate evidenţia hipertrofia ventriculului stîng, dilatarea atriului stîng şi o calcificare lineară în apropierea apexului.

*Ecocardiografia* relevă îngroşarea endocardului, reducerea cavităţilor ventriculare şi dilatarea celor atriale, ecouri de intensităţi anormale ale structurilor endomiocardice şi ale valvulei mitrale posterioare iar, uneori, mişcarea paradoxală a septului interventricular.

Diagnosticul de CM restrictivă este confirmat prin *angiografie.* În forma cu localizare ventriculară dreaptă, vîrful ventriculului drept rămîne neumplut cu substanţă de contrast, în timp ce tractul de ejecţie şi atriul drept sînt dilatate.

La bolnavii cu fibroză endomiocardică ventriculară stîngă, volumul şi conturul ventricular apar modificate (aspect de „mănuşă de box").

*Endomiocardobiopsia*, folosită pentru prima oară de Sakakibara şi Konno (1962), oferă informaţii adiţionale utile în cazurile cu diagnostic echivoc.

#### 8.4.5. TRATAMENT

Medicaţia utilizată pînă în prezent s-a dovedit foarte puţin eficientă. Doar în stadiile tardive ale bolii, tratamentul cu prednisolon şi diuretice este capabil, uneori, să influenţeze favorabil episoadele de insuficienţă cardiacă.

Tratamentul chirurgical a dat rezultate satisfăcătoare numai în cazurile de localizare predominantă a procesului fibros la nivelul aparatului valvular mitral sau tricuspidian şi constă din înlocuirea valvei cu heterografă valvulară sau cu proteză valvulară de tip Starr-Edwards sau Björk.

## 8.5. CARDIOMIOPATIILE SPECIFICE

#### 8.5.1. DEFINIŢIE ŞI CLASIFICARE

CM specifice sînt „boli ale miocardului cu etiologie cunoscută sau asociate unor afecţiuni ale altor sisteme".

Din această definiţie sînt excluse manifestările patologice ale miocardului determinate de hipertensiunea sistemică sau pulmonară, coronaropatii, bolile valvulare ale inimii şi cardiopatiile congenitale.

În conformitate cu recomandările Comitetului de experţi al OMS (1984), cardiomiopatiile specifice sînt clasificate după cum urmează :

a) infecţioase :

— virotice (cu virusuri coxsackie, rickettsia etc.) ;
— bacteriene (cu stafilococ, streptococ etc.) ;
— fungice (cu aspergillus, candida etc.) ;
— parazitare (boala Chagas, filarioza etc.) ;

b) metabolice :

— endocrine (hiper- şi hipotireoza, insuficienţa corticosuprarenaliană, feocromocitomul, acromegalia) ;



Scanned with OKEN Scanner

— infiltrative şi prin tezaurizare (hemocromatoza, boala Pompe, boala Forbes, sindromul Hurler, sindromul Refsum, boala Niemann—Pick, boala Hand—Schuller—Christian, boala Fabry—Anderson, boala Morquio—Ullrich);

— deficienţe nutriţionale (Kwashiorkor, anemia, beri-beri, deficienţe electrolitice de magneziu, potasiu);

— amiloidoza (primară, secundară, familială), febra mediteraneană familială;

c) determinate de boli generale de sistem:

— ale ţesutului conjunctiv (lupusul eritematos sistemic, poliarterita nodoasă, artrita reumatoidă, sclerodermia, dermatomiozita);

— infiltrative şi granulomatoase (sarcoidoza, leucemia);

d) eredofamiliale, în cadrul:

— distrofiei musculare (boala Duchenne, distrofia miotonică, boala Erb);

— ataxiei Friedreich;

e) toxice şi prin sensibilizare:

— medicamentoase: cu sulfonamide, penicilină, emetină, izoproterenol, antracicline, arsenic.

— cu metale grele: cobalt, antimoniu;

— prin agenţi fizici: radiaţii ionizante;

— prin consum de alcool.

În clasificarea sus-menţionată nu este specificată cardiomiopatia peripartum datorită etiologiei sale plurifactoriale.

### 8.5.2. CARDIOMIOPATIA PRIN CONSUM DE ALCOOL

Este constatată, de regulă, la bolnavi consumatori cronici de băuturi alcoolice, la care reevaluarea atentă a antecedentelor personale patologice şi eredofamiliale nu scoate în evidenţă vreo suferinţă cu determinare cardiacă (Stanciu şi colab., 1985).

Alcoolul are o influenţă directă asupra permeabilităţii membranei celulare miocardice alterînd transportul ionic transmembranar ($K^+$, $Mg^{2+}$), facilitînd totodată acumularea intracelulară a acizilor graşi liberi şi stocarea lor ca trigliceride; în acelaşi timp, inhibă activitatea ATP-azei miofibrilare deprimînd contractilitatea. Ca o consecinţă a tulburărilor electrolitice, enzimatice şi metabolice determinate, alcoolul favorizează aritmogeneza, deseori tabloul clinic fiind dominat de prezenţa extrasistolelor sau a fibrilaţiei atriale. Clinic, cardiomiopatia datorită consumului cronic de alcool evoluează ca o cardiomiopatie dilatativă, cu fenomene de insuficienţă cardiacă. Deşi există o mare variabilitate în ceea ce priveşte reactivitatea individuală, se consideră că pentru apariţia cardiomiopatiei este necesar un consum zilnic de peste 100 g alcool, timp de cel puţin 10 ani (WHO, 1984).

Explorările funcţionale paraclinice pun în evidenţă un cord mărit de volum (cardiomegalie), cu presiuni de umplere crescute, volumul-bătaie diminuat (insuficienţă de pompă) şi rezistenţele vasculare periferice crescute. Intervalele de timp sistolice (creşterea duratei PPE şi a raportului PPE/TEVS) indică o disfuncţie ventriculară stîngă (Lodovici şi colab., 1978).

Tratamentul constă în repaus la pat, interzicerea ingestiei de alcool, alimentaţie hipo(de)sodată, glicozizi tonicardiaci, diuretice, vasodilatatoare (în formele avansate), vitamine (din grupul B).



Scanned with OKEN Scanner

În cazurile cu tulburări de ritm, se vor lua măsuri medicamentoase pentru reoptimizarea frecvenței cardiace; în fibrilația atrială poate fi încercată conversia electrică a ritmului cardiac.

### 8.5.3. CARDIOMIOPATIA PERIPARTUM

Este o formă relativ rară de boală, manifestată prin insuficiență cardiacă, care afectează femeile în ultimul trimestru al sarcinii sau în primele 3—6 luni după expulsia fătului.

Incidența CM peripartum variază în funcție de zona geografică, fiind semnalat 1 caz la 4000 de nașteri (în SUA), crescînd pînă la 13% (la tribul Hansa din nordul Nigeriei).

Femeile tinere se pare că sînt afectate mai puțin. Particularitățile hemodinamice sînt asemănătoare celor din CM dilatativă. Diagnosticul corect al CM peripartum impune excluderea posibilelor cauze care determină disfuncția ventriculului stîng: boli infecțioase, metabolice, toxice, valvulopatii, suferințe cardiace clinic latente care devin manifeste în timpul gravidității, complicații tardive ale gravidității (toxemie severă, embolii pulmonare etc.). Rareori, insuficiența cardiacă poate apărea în perioada peripartală ca urmare a infarctului miocardic (Homans, 1985).

Dintre semnele și simptomele obișnuit întîlnite menționăm: dispneea, oboseala, reducerea capacității de efort fizic, semne de congestie pulmonară venoasă (raluri pulmonare de stază), edeme ale membrelor inferioare.

Etiologia bolii este neclară, fiind incriminați mai mulți factori, ca de exemplu: toxemia gravidică, malnutriția, infecții virale, obiceiurile locale (consum exagerat de sare și lichide) etc.

Explorarea funcțională paraclinică pune în evidență cardiomegalia cu congestie pulmonară venoasă, scăderea performanței sistolice ventriculare, coronare de aspect normal, modificări ECG nespecifice (ale segmentului ST și undei T, uneori tulburări de ritm).

*Tratamentul* este, în general, similar celui prescris în CM dilatativă (repaus prelungit la pat, alimentație normocalorică, desodată, bogată în vitamine, cardiotonice, diuretice, la nevoie vasodilatatoare). Se recomandă suprimarea lactației.

Dacă fenomenele de insuficiență cardiacă apar în ultimul trimestru al sarcinii, se recomandă nașterea prin operație cezariană cu anestezie epidurală.

*Măsurile profilactice* dețin un rol foarte important, ele vizînd, pe de o parte, igiena femeii gravide și combaterea energică prin măsuri terapeutice adecvate a îmbolnăvirilor iar, pe de altă parte, detectarea timpurie a cazurilor-problemă care ar putea evolua cu complicații majore spre sfîrșitul sarcinii.

BIBLIOGRAFIE

APETREI E., CAPRARU C., COMAN I., GEORGESCU G., DUMITRU P., CARP C., *Corelații electrocardiografice (ECG) și ecocardiografice (ECO) în cardiomiopatia hipertrofică (CMH). Studiu pe 145 cazuri*, în: *Al III-lea Congres național de cardiologie*, Buc., oct. 1985, p. 179.

BRIGDEN W., *Uncommon myocardial disease. The non-coronary cardiomyopathies*, Lancet, 1957, **2**, 1179.



Scanned with OKEN Scanner

N. BALTĂ, V. FILCESCU and I. ORHA, **Diagnostic şi tratament în patologia miocardocoronariană** *(Diagnosis and Treatment of Myocardio-Coronary Diseases)*, Editura Academiei Republicii Socialiste România, Bucureşti, 1986, 296 p.


SUMMARY

The diseases of the myocardium and of the coronary arteries are known to prevail among the cardiovascular diseases which still represent the main cause of mortality and morbidity in our country (53,4 per cent of the deaths occurring in the adult population).

In this book we developed only some of the main problems of myocardio-coronary pathology medical practice is daily confronted with, as far as the diagnosis and treatment of this group of diseases is concerned.

The results of modern scientific researches in the field are reviewed in the work, alongside with the data obtained by the authors when investigating coronary atherosclerosis or when elaborating the means and methods of primary and respectively secondary prophylaxis of acute heart diseases and recuperation of coronary-ischemia patients. Stress is laid upon the problems which were poorly studied so far or appeared highly controversial.

The topics of basic research approached by the authors were, on the one hand, the metabolism of the myocardium and of the coronary wall, and, on the other hand, the epidemiology and populational investigation of myocardio-coronary diseases, considered from the viewpoint of the results reported so far by world's medical literature.

A special section of the book is devoted to anginal pain and to the means of correcting the imbalance between the demand and the supply of oxygen for the heart muscle. Some type of arrhythmias and primitive cardiomyopathies are extensively dealt with in the book.

Chapters 1 and 2 present the theoretical elements of physiology and pathophysiology, and the structural and functional peculiarities of the heart muscle and coronary arteries, according to the aim of diagnosing the clinical form and the evolutive stage of the disease, as well with a view to institute proper therapy.

Special emphasis is laid upon the relationship between the infrastructure and the functions of the specific and contractile heart muscle, as well as upon some structural and functional properties of the smooth muscle cell of the blood vessels.

The infrastructural organization of the specialized (nodal) tissue — as site where the autonomic impulse originates and is further on conducted by the internodal pathways to the contractile myocardium — is described in detail, thus allowing a right interpretation of the pathophysiologic




Scanned with OKEN Scanner

mechanisms which explain the rhythm and conduction disturbances and the myocardial injuries.

In chapter 1, the functional peculiarities of the coronary arterial wall — which has its own metabolic activity and undergoes adaptive structural changes in order to face the oxygen demand of the heart muscle — are also analyzed. This huge oxygen consumer named heart muscle is dependent upon the coronary blood flow which, in its turn, varies according to the coronary-artery resistance with its three functional components: basal viscous resistance, „self-adjustable" and respectively compressive resistance.

Chapter 2 begins by describing the ultrastructural alterations induced by myocardial ischemia. In fact, under conditions of coronary blood-flow reduction, the heart muscle tissue undergoes multiple and important metabolic changes bearing upon the fatty acids, the carbohydrates, proteins, enzymes and calcium, and subsequently its contractile state gets altered. This morphofunctional damages of the heart muscle may be reverted if the coronary obstruction is corrected in due time.

Myocardial ischemia may be evidentiated and even appraised by means of methods and techniques as electrocardiography, radionuclear investigation, echocardiography, computerized tomography, biochemical-enzymatic assays. By using one or several of these methods, the extent of the necrotized area in the heart muscle, the effect of therapy and the degree of ventricular function alteration may be dinamically appraised.

Limitation or reduction of the effects of acute myocardial ischemia are attempted by means of appropriate therapy in order to correct the heart pump dysfunction, to obtain hemodynamic restoration, to fight the possible border complications and to prevent the development of further complications.

The therapeutical measures to be taken, as early as possible, i.e. in the first hours following the heart attack, consist of oxygen administration which helps beterring the functional condition of the heart and to improve the immediate prognosis of acute myocardial infarction patients. Hyperoxia thus obtained reduces the oxygen consumption in the heart muscle and determines negative inotropic and chronotropic effects by depressing the medulloadrenal sympathetic activity induced by $PaO_2$ rise.

Thrombolytic enzyme therapy (streptokinase and urokinase) proves efficient as well, by favorably modelling the evolution of acute myocardial ischemia, if administered intravenously or intracoronarily. As a rule, before carrying out selective coronary perfusion the patient is given heparin and the site of the occlusion is localized by coronary arteriography.

Another therapeutical agent of maximal efficiency (if applied within the first 24—48 hours from the heart attack) which improves the functional parameters of the left ventricle is intraaortic-baloon counterpulsation.

The opportunity of surgery, the selection of cases to be operated upon after a heart attack are only mentioned in this chapter.

Chapter 3 was elaborated according to the authors' experience in the field of heart and coronary pathology. It is thus shown that the ischemic heart disease may be rapidly diagnosed by means of the effort test using submaximal, medium and respectively low intensity of effort, even in patients in whom the electrocardiogram at rest appears normal.

By utilizing various nomograms, the patient's effort capacity may be found out and the subject examined may be enframed in a given cate-



Scanned with OKEN Scanner

gory of physical aptitudes and adaptation capacities of the cardiovascular system at various stress degrees. Tables with energetic expenditures to be used for a wide range of activities are given in this subchapter.

Recommendation for appraising the diseased heart muscle and coronary arteries by means of the physical-exertion test is specially given so much the more and advanced degree of coronary obstruction may coexist, at rest, with a normal electrocardiogram and with the absence of clinical signs of myocardial ischemia. Besides, most of the parameters which define the cardiovascular functions are poorly predictive as far as the behaviour of the heart muscle under strain conditions is concerned.

After clearing up the mechanisms by which the myocardium and coronary arteries get adapted to the oxygen demand of the heart muscle, the aims of the effort test, the indications and contraindications, the criteria of choice and cessation of effort are presented.

An effort test positive for ischemic heart disease shows a horizontal or descending down ward deflection of the T segment, an ascending downward deflection of segment ST, an upright deflection of segment ST, T-wave changes, U-wave inversion, as well as QRS-complex changes. Other modifications are also mentioned which have a different significance, sometimes hard to define, but useful when attempting to early diagnose an ischemic heart disease.

Testing the effort capacity of a patient also has a prognostic value. A predictive potential is also shown by the alterations of the ST segment, but these latter have to be analyzed and evaluated separately in symptomatic heart disease, as compared to symptomless patients in whom an effort test is to be performed.

The main aim of the effort test is, nevertheless, the appraisal of the seriousness and prognosis of a coronary disease which contribute to estimate the patient's working capacity. Thus precise recommendations may be scheduled out as to the type and duration of physical exertion to be carried out during the recuperation program.

Chapter 4 starts by introducing a series of pathophysiologic considerations with diagnostic value. Follows a detailed analysis of the etiologic, positive and differential diagnosis of ischemic heart disease. Stress is laid upon clinical symptomatology which, in most cases, reinforces the positive diagnosis. Often, the only presence of pain is relevant for setting the clinic diagnosis.

The characteristic features of anginal pain are then discussed, followed by presentation of the elements of positive and respectively differential diagnosis between the clinical forms of ischemic heart disease and between this latter and some extracardiac troubles. In other cases, pain may be atypical as to its characteristics, site or irradiation, as well as to some associated symptoms or generating causes.

Since anginal pain represents the clinical expression of the imbalance between the supply and the demand for oxygen in the heart muscle, the therapeutical means by which the suffering of the ischemic myocardium is alleviated are extensively analyzed. A special part is devoted to drug therapy which is presented from the viewpoint of clinical pharmacology. Thus are successively presented the nitrates, the beta blocking agents, calcium antagonists, myocardio-coronary-protecting drugs plus a series of anticoagulant, antiaggregant and thrombolytic substances.

Although most of these drugs exert inhibiting effects upon the functions of the platelets, neither of the drugs discussed upon is addressed to



Scanned with OKEN Scanner

the whole mechanisms of arterial thrombi formation. Nevertheless, in the last decade, the thrombolytic therapy is getting progressively resorted to in curing the ischemic heart diseases.

The controlled therapeutical trials (anticoagulant, antithrombocytic, fibrinolytic ones) have not always given the expected results. Pharmacodynamic considerations are made as to the utilization of the drugs mentioned.

A special part in this chapter is left to physical training of heart-diseased patients. Its physiological ground consists of two essential effects : in the first place, the raise of the capacity of and tolerance to effort which comes from the growth of functional aerobic power or of the maximal consumption of oxygen ($\dot{V}O_2$ max) ; and, in the second place, a more economical work of the heart and vessels (a lower heart rate), as well as a lower energetic cost for the same effort.

Under such circumstances, physical exertion, as associated therapy, appears hrighly beneficial to coronary recuperating patients in whom the natural evolution of the disease may be positively influenced this way. We have obtained, by applying physical-training recuperation for a period of three to six months, in angina-pectoris or myocardial-infarction patients, a significant raise of the effort capacity (i.e. of $\dot{V}O_2$ max) by 20—50 per cent. The most important improvements of the effort capacity are recorded in the first 2—3 months of physical exertion.

Chapter 6 is devoted to secondary prevention and recuperation in ischemic heart-diseased patients. When approaching the means expected to improve the condition of the diseased myocardium, one has always to consider the risk factors. The book introduces the authors' own concept on these factors, including the methods to fight them.

As far as secondary prophylaxis and recuperation in ischemic cardiopathy, and especially in myocardial infarction, are concerned, chapter 6 starts by outlining the theoretical bases, the aim, general principles and current objectives of these actions. Hereupon, the methods and means used in changing the patient's manner of life, according to his heart condition, are presented, emphasis being laid upon the multifunctional correction method grounded on the principle of specific-condition-integrated individualization.

A balanced alimentation, physical exertion, giving up smoking, curing the other associated diseases may help reducing the incidence of ischemic cardiopathy, although this latter is further on responsible for an allarmingly high mortality and morbidity in the world.

The last part of the chapter presents the drugs used when attempting ischemic heart disease prevention. Some side effects or adverse reactions observed with administration of these drugs are also pointed out.

Arrhythmias are dealt with in chapter 7. By ambulatorily investigating the health condition of apparently normal individuals at all the age periods, we found out various and numerous rhythm disturbances. The most frequently encountered type of arrhythmia appeared to be ventricular extrasystole which has been scarcely approached so far in specialty literature.

In this part of the chapter, some relevant signs and symptoms which help ambulatorily diagnosing ventricular extrasystoles are presented and their prognostic value is debated upon, emphasizing how important the place of this type of arrhythmias is in ambulatory medical practice. In



Scanned with OKEN Scanner

fact, ventricular extrasystoles may have no clinical significance at all, subsequently requiring no treatment, but they may as well stand for heavy myocardial troubles which have to be treated accordingly.

The effort tests which can induce such extrasystoles are further on detailed. The authors' opinion is presented bearing upon the circumstances wich call for treatment in ventricular extrasysis toles occurring in apparently healthy subjects; emphasis is laid upon the necessity of individualizing medical care to be provided in such cases.

The second part of chapter 7 is devoted to the diagnosis of intraventricular conduction troubles: complete right bundle-branch heart block, complete left bundle-branch heart block, anterior and respectively posterior left fascicular heart block. Finally the electrovectocardiographic diagnosis of left anterior fascicular heart block associated with inferior myocardial infarction, as well as that of posterobasal infarction, isolated or associated with the right bundle-branch heart block, are analysed. The chapter ends with some therapeutical principles to be considered when curing intraventricular rhythm disturbances.

Chapter 8 synthesizes the authors' concern for optimizing the ways of setting the diagnosis in cardiomyopathies since, on the one hand, the incidence of these latter still keeps growing, and, on the other hand, the increasingly improved technical means of investigation have allowed some progress in decoding the still uncleared-up etiopathogenesis of these heart diseases and to set an early diagnosis.

Within this general context, chapter 8 starts by approaching the basic notions related to terminology and actual criteria of classification in cardiomyopathies according to the recommendations of the WHO Expert Committee Report, published in 1984, at Geneva.

Further on, for each type of cardiomyopathy, the histological and electron optical changes, the elements of clinical and functional diagnosis, the therapeutical means to be used and some prognostic data are all dealt with.

The last part of the chapter presents a classification of specific heart muscle diseases until not long ago known as „secondary myocardial diseases".

According to the authors own experience in the field and to the data reported by specialty literature, some morphofunctional alterations of the heart muscle, brought about by chronic alcohol ingestion or to be found in some metabolic diseases, in hypochrome anemia, and in some peri-partum women are described.

As for the practical side of the specific heart-muscle-disease problem, data of clinical and electrocardiographic semeiology, and some recuperation schemes are also closing this final chapter of the book.

Scanned with OKEN Scanner

N. BALTĂ, V. FILCESCU, I. ORHA, *Diagnosis and Treatment of Myocardio-coronary Diseases*, Edit. Academiei R.S.R., București, 1986, 296 p.

CONTENTS


**Chapter 1. MORPHOFUNCTIONAL PECULIARITIES OF THE HEART MUSCLE AND CORONARY ARTERIES** . . . . . 11

1.1. Structural and functional peculiarities of the heart muscle . . . . . 11

1.1.1. Ultrastructure and functions of the specific myocardium . . . . . 11
The P cells 11. The transition cells 12. The Purkinje cells 13. Functional characteristics of the nodal tissue 13.

1.1.2. Ultrastructure and functions of the contractile myocardium . . . . 13
The cells of the contractile myocardium 13. Biochemical processes related to energy production and utilization 17. Action potential of the heart cells 17.

1.1.3. The vascular smooth cell. Structural and functional peculiarities . . 20
The cell membrane 20. The mitochondria 21. Cyclic nucleotides and control of intracellular $Ca^{2+}$ 21. The contractile system 22.

1.2. Coronary morphofunctional characteristics . . . . . 24

1.2.1. Particular structural aspects of the coronary artery wall . . . . . 24

1.2.2. Functional peculiarities of coronary circulation . . . . . 24
Determinant factors of oxygen consumption in the myocardium 24. Perfusion pressure and coronary vascular resistance 26. The coronary reserve and transmural variations of myocardial perfusion 29.

References, . . . . . 30

**Chapter 2. HEART MUSCLE ISCHEMIA** . . . . . 34

2.1. Ultrastructural changes caused by heart muscle ischemia . . . . . 34

2.2. Effects of acute ischemia upon coronary microcirculation . . . . . 35

2.3. Energogenesis and substratum utilization in the heart muscle . . . . . 35

2.3.1. Metabolic activity of the heart muscle in physiological conditions . . 35

2.3.2. Metabolic peculiarities of the ischemic heart muscle . . . . . 39
Fatty acids metabolism 39. Carbohydrate metabolism 40. Protein metabolism 40.

2.3.3. Some disturbances of enzymatic activity in the ischemic heart muscle which can cause the myocardial lesion to progress towards necrosis . . 41
Acid hydrolases 41. ATP-ases, adenyl cyclase and phosphodiesterase 42.

2.3.4. Modifications of calcium dynamics in the ischemic heart muscle . . . 42

2.4. The contractile condition of the ischemic heart muscle . . . . . 42

2.5. The neuroendocrine response determined by acute myocardial ischemia 44

2.6. Evidentiation and evaluation of morphofunctional changes determined by acute myocardial ischemia . . . . . 44

2.6.1. Objectifying the suffering of the ischemic heart-muscle . . . . . 44
Electrocardiography 44. Radioisotope investigation 46. Echocardiography 47. Computerized tomography 47. Nuclear magnetic resonance 47. Biochemical-enzymatic assays 47.

2.6.2. Possibilities and limits in evaluating the size of myocardial infarction 50
Enzyme appraisal 51. Heart muscle scintigraphy 52.




Scanned with OKEN Scanner

2.7. Limiting the effects of acute heart muscle ischemia . . . . . 53
2.7.1. Oxygen therapy. Pathophysiologic considerations . . . . . 53
2.7.2. Coronary thrombolysis . . . . . 54
Spontaneous re-perfusion 54. Thrombolytic enzyme medication 55.
2.7.3. Anticoagulant treatment . . . . . 57
2.7.4. Intraaortic-baloon contrapulsation . . . . . 59

References . . . . . 60

Chapter 3. VALUE OF PHYSICAL-EFFORT TESTING IN DIAGNOSING AND PROGNOSING ISCHEMIC HEART DISEASE . . . . . 65

3.1. The energetic cost of physical effort. Appraisal modalities . . . . . 65
3.2. Appraising the suffering of the heart muscle and coronary arteries by means of the physical effort test . . . . . 66
3.2.1. Objectives of the effort test . . . . . 68
3.2.2. Indications of the physical-effort test . . . . . 69
3.2.3. Contraindications of the physical-effort test . . . . . 69
3.2.4. Methodology of the physical-effort test . . . . . 69
Choosing the type of effort 70. Criteria for breaking effort 72. Control of patient following the effort test 73.
3.2.5. Choice of an optimal recording system for the electrocardigram . . . 73
3.2.6. Electrocardiographic criteria for validating positive effort tests . . . 74
Horizontal or descending downward deflection of ST segment 74. Ascending downward deflection of ST segment 75. Upright deflection of ST segment 75. T-wave changes 76. U-wave inversion 76. Changes of complex QRS 77.
3.3. Prognostic value of the effort test in ischemic heart disease . . . . . 77
3.3.1. Significance of the electrocardiographic changes at effort for the conduction disturbances . . . . . 79
3.3.2. Significance of effort-induced rhythm disturbances . . . . . 80
3.3.3. Appraising the seriousness and evolution of coronary disease by evaluating the electrocardiohemodynamic changes at effort . . . . . 80
3.4. Effects of some pharmacodynamic substances upon the electrocardiogram and upon the effort capacity . . . . . 81
3.5. Establishing the patient's working capacity by means of the effort test . . 82
3.6. Establishing the scheme of controlled physical training recommended within the framework of the recuperation program or secondary prevention, according to the results of the effort test . . . . . 82

References, . . . . . 83

Chapter 4. PECULIAR DIAGNOSTIC ASPECTS IN ISCHEMIC HEART DISEASE . . 86

4.1. Nosologic framework and natural history of ischemic heart disease . . . . 86
4.1.1. Ischemic heart disease. Definition, classification . . . . . 86
4.1.2. Natural history of coronary atherosclerosis . . . . . 91
4.2. The risk factors as against the development of atherosclerotic lesions 96
4.3. Considerations upon the early diagnosis of the coronary disease (preclinical stage; latent clinical stage) . . . . . 100
4.4. Considerations upon the clinical picture of acute myocardial infarction and upon its prodromal stage . . . . . 102
4.5. Appraisal of the ventricular performance when early diagnosing an ischemic heart disease . . . . . 111
4.6. Critical considerations upon the value of some noninvasive methods meant to appraise the ventricular dysfunction prior to ischemic heart disease diagnosing 113
4.6.1. Radiosotope investigation. . . . . 114



Scanned with OKEN Scanner

4.6.2. Bi- and tridimensional echocardiographic investigation . . . . . 115
4.6.3. Analysis of time intervals of ventricular systole . . . . . 116
4.6.4. Analysis of the diastolic time intervals of the left ventricle . . . . . 117
4.7. Coronary arteriography . . . . . 117

References . . . . . 118

**Chapter 5. DIAGNOSIS OF THE ANGINAL PAIN AND THERAPEUTICAL MODALITIES MEANT TO CORRECT THE IMBALANCE BETWEEN THE SUPPLY AND THE DEMAND OF OXYGEN IN THE ISCHEMIC HEART MUSCLE** 123
5.1. Diagnosis of anginal pain . . . . . 123
5.1.1. Pathophysiologic considerations with diagnostic implications . . . 123
5.1.2. The etiologic diagnosis of anginal pain . . . . . 126
5.1.3. The positive and respectively differential diagnosis of anginal pain 135
General considerations 135. The positive diagnosis of anginal pain 137. The differential diagnosis of anginal pain 141.
5.2. Therapeutical modalities meant to correct the imbalance between the supply and the demand of oxygen in the ischemic heart muscle . . . . . 146
5.2.1. Pathophysiologic considerations with therapeutical implications . . 146
5.2.2. Nitrate therapy . . . . . 149
5.2.3. The beta blocking agents . . . . . 154
5.2.4. The treatment with calcium antagonists . . . . . 163
5.2.5. Other myocardio-coronary-protecting drugs . . . . . 171
5.2.6. The rational basis of the anticoagulant, antiaggregant and thrombolytic treatment . . . . . 173
5.2.7. Transluminal coronary angioplasty . . . . . 180
5.2.8. Surgical re-vascularization of the heart muscle . . . . . 183
5.2.9. The physical training, . . . . . 185
5.2.10. The cardiotonic medication . . . . . 196
5.2.11. The sedative medication and psychotherapy . . . . . 197
5.2.12. Balneophysiotherapy . . . . . 197

Selective references . . . . . 198

**Chapter 6. SECONDARY PREVENTION AND RECUPERATION IN THE ISCHEMIC HEART DISEASE** . . . . . 205

6.1. General considerations . . . . . 205
6.2. The ischemic heart disease. Myocardial infarction . . . . . 206
6.2.1. Coronary risk factors in early diagnosing ischemic heart disease . . . 207
6.3. Theoretical bases of secondary prevention. Terminology problems . . . . 209
6.4. The risk factors concept. Primary and secondary risk factors. Protective factors. . . . . 211
6.5. The aim, general principles and current objectives of secondary prevention and recuperation in acute myocardial infarction . . . . . 213
6.5.1. The aim of secondary prevention . . . . . 213
6.5.2. General principles . . . . . 213
6.5.3. Current objectives of the secondary-prevention and recuperation program . . . . . 214
6.6. Methods and means used in secondary prevention and recuperation of acute ischemic heart disease (myocardial infarction) patients . . . . . 215
6.6.1. Changing the manner of life . . . . . 215
Alimentation. The dyslipidemic conditions. Dietary indications 215. Fighting smoking 217. Physical exertion 219. Control of body weight 221. The psychosocial stress 222.
6.6.2. Medical treatment of some cardiovascular diseases and of other disturbances/diseases . . . . . 222
Measures meant to limit the extentsize of myocardial infarction and the degree of myocardial lesions 223. Fighting cardiac failure 223. Fighting arrhyth-



Scanned with OKEN Scanner

mias 224 Treatment of high blood pressure 225. Treatment of diabetes mellitus and of other metabolic diseases 227.
6.6.3. Medical interventions upon a possible recurrence of myocardial infarction. Preventing vascular atherosclerotic and thrombotic lesions to progress 227
Anticoagulant therapy 227. Hypolipemiant therapy 228. Beta blocking agents therapy 228. Antiplatelet drugs 229.
6.6.4. Coronary surgery and aneurysmectomy . . . . . 230

References . . . . . 231

**Chapter 7. PECULIARITIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT IN ARRHYTHMIAS AND INTRAVENTRICULAR CONDUCTION DISTURBANCES . . . . . 235**

7.1. Incidence of ambulatorily investigated arrhythmias . . . . . 235
7.1.1. Arrhythmia-revealing signs and symptoms . . . . . 236
7.1.2. Significance of heart arrhythmias . . . . . 237
7.1.3. The apneic syndrome during sleep . . . . . 238
7.1.4. Rhythm troubles induced by exposure to hypobaric hypoxia . . . . 239
7.2. Significance of the effort tests in inducing ventricular arrhythmias . . . 240
7.3. Prognostic value of ventricular extrasystoles . . . . . 242
7.4. Possibilities and limits of antiarrhythmic therapy . . . . . 243
7.5. Diagnosis of intraventricular conduction troubles . . . . . 247
7.5.1. Complete right bundle-branch heart block . . . . . 247
7.5.2. Complete left bundle-branch heart block . . . . . 248
7.5.3. Anterior left fascicular heart block . . . . . 248
7.5.4. Posterior left fascicular heart block . . . . . 249
7.5.5. Right bundle-branch heart block associated to anterior left fascicular heart block . . . . . 249
7.5.6. Right bundle-branch heart block associated to posterior left fascicular heart block . . . . . 250
7.5.7. Left bundle-branch heart block associated to anterior left fascicular heart block . . . . . 251
7.5.8. Diagnosis of some intraventricular conduction disturbances associated to sequelar myocardial infarction . . . . . 252
Anterior left fascicular heart block associated to inferior myocardial infarction 252. Posterobasal inferior myocardial associated to right bundle-branch heart block 254.
7.6. Principles of treatment in intraventricular conduction disturbances . . . . 256

References, . . . . . 256

**Chapter 8. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CARDIOMYOPATHIES . . . . . 259**

8.1. Definition and classification, . . . . . 259
8.2. Dilatative (congestive) cardiomyopathy , . . . . . 259
8.2.1. Clinical picture , . . . . . 259
8.2.2. Histological and electron optical changes . . . . . 260
8.2.3. Functional investigation. . . . . 260
8.2.4. Medication . . . . . 261
8.3. Hypertrophic cardiomyopathy, . . . . . 261
8.3.1. On the pathogenetic mechanisms . . . . . 262
8.3.2. Histological and electron optical changes . . . . . 262
8.3.3. Pathophysiology. Clinical implications . . . . . 263



Scanned with OKEN Scanner

8.3.4. Functional investigations . . . . . 264
8.3.5. Differential diagnosis . . . . . 265
8.3.6. Evolution of disease . . . . . 266
8.3.7. Medication . . . . . 267
8.4. Restrictive cardiomyopathy . . . . . 268
8.4.1. Morphological alterations . . . . . 268
8.4.2. Hemodynamic peculiarities . . . . . 268
8.4.3. Clinical aspects . . . . . 269
8.4.4. Functional investigations . . . . . 269
8.4.5. Medication . . . . . 270
8.5. Specific cardiomyopathies . . . . . 270
8.5.1. Definition and classification . . . . . 270
8.5.2. Cardiomyopathy induced by chronic alcohol ingestion . . . . . 271
8.5.3. Peripartum cardiomyopathy . . . . . 272
References . . . . . 272
SUMMARY . . . . . 275
РЕЗЮМЕ . . . . . 287

Scanned with OKEN Scanner

Н. БАЛТЭ, И. ФИЛЧЕСКУ, И. ОХРА, *Диагноз и лечение в миокардно-коронарной патологии*, Издательство Академии СРР, 1985, 296 стр.


РЕЗЮМЕ

Преобладание миокардно-коронарной патологии как явления, играющего чрезвычайно важную роль в группе сердечно-сосудистых заболеваний, продолжающих оставаться основной причиной смертности и заболеваемости в Румынии, является общепризнанным фактом.

Из статистических данных, представленных Министерством здравоохранения, вытекает, что сердечно-сосудистые заболевания составляют главную причину смертности 53,4% всех смертельных случаев среди взрослого населения, а в рамках сердечно-сосудистой патологии миокардно-коронарная патология занимает наиболее важное место. Однако в настоящей работе рассматриваются и развиваются лишь некоторые актуальные проблемы миокардно-коронарной патологии, сгруппированные в «Диагнозе и лечении в миокардно-коронарной патологии». Следует отметить, что смысл подобного наименования работы заключается в предоставлении этой тематикой широкой степени свободы в выборе и изучении вопросов сердечно-сосудистой патологии. В содержание этой книги были преднамеренно включены некоторые актуальные проблемы, с которыми сталкивается современная медицинская практика. Так например, приводятся новейшие результаты научных исследований, в которые были включены и данные, полученные авторами в области коронарного атеросклероза, а также данные о средствах первичной и вторичной профилактики, при этом упор ставится на менее изученные или вызывающие разногласия области; в работе также рассматриваются проблемы, нашедшие свое развитие в различных монографиях и трактатах по кардиологии, которые нередко являлись источниками информации при составлении этой книги.

Работа основывается на клиническом опыте и исследованиях аспектов или областей фундаментального характера о метаболической миокардной деятельности и коронарной стенке, а также на эпидемиологических и популяционных исследованиях, интерпретируемых исходя из существующих в медицинской литературе. Несмотря на разнообразие рассматриваемых областей работа сохраняет единый характер, являясь своеобразным обобщением многочисленных результатов фундаментальных исследований по миокардным метаболическим изменениям и их функций, а также о деятельности коронарного разветвления со структуральными особенностями, развивая некоторые аспекты диагноза и лечения, профилактики и рекуперации коронарных больных с различными формами ишемичеокой кардиопатии. Кроме этих проблем в работе освещаются также вопросы, связаьные о острыми грудными болями и средствами улучшения уравновешиваний между необходимым и поставляемым количествами миокардного $O_2$, с некоторыми аритмиями или примитивными кардиомиопатиями.




Scanned with OKEN Scanner

В вводной части (главы 1 и 2) были развиты и рассмотрены теоретические аспекты физиологии и физиопатологии, а также структурные и функциональные особенности миокарда и коронарных артерий, прослеживалось уточнение диагноза клинической формы, определение эволютивной стадии и назначение соответствующего лечения.

В первой главе делается попытка обобщения существующих в специальной литературе данных и экспериментальных, полученных авторами в последнее десятилетие. Упор ставится на выяснение соотношения между инфраструктурой и специфическими функциями миокарда и контракциями, а также рассматриваются структурные и функциональные особенности гладкой мускульной васкулярной клетки.

Для того чтобы получить как можно полные информационные сведения о деятельности миокарда, следует самым тщательным образом обследовать отдельно и в их морфофункциональной межзависимости все составляющие части. Миокардные целлюлярные и коронарные васкулярные структурные элементы составляют морфологическую основу функциональных свойств миокарда и изменяются, претерпевают различной степени нарушения в патологических условиях.

Инфраструктурная организация синусного и атриовентрикулярного узла находит соответствие в их функциональной способности выработать импульс, который передается по межузловым путям и в остальную часть сократимого миокарда.

Описание сверхструктуры системы формирования и передачи импульса позволяет более лучше познать и понять ее физиологическую роль и клинические последствия ее нарушений. Таким образом данные относительно гистологической структуры трех типов клеток содействуют пониманию физиологии состовляющих частей системы формирования и управления импульсом.

Познание структуры компонентов специализированной и сократимой системы позволяет правильную интерпретацию физиологических механизмов, стоящих в основе нарушений ритма, управления или миокардных повреждений, а также ведет к активному лечению гемодинамических и клинических последствий, встречаемых в медицинской практике.

В этой же главе были рассмотрены и функциональные особенности артериальной коронарной стенки, которой свойствена собственная метаболическая деятельность и претерпевающая структурные адаптивные изменения с целью обеспечения миокарда кислородом, необходимого для его функционирования. Миокард — крупный потребитель кислорода — зависит от коронарного потока, находящегося в зависимости от коронарного васкулярного сопротивления с тремя функциональными составляющими (щелочно-вязкотекучая, «самореглируемая» и компрессивная устойчивость).

От степени снижения коронарного кровяного потока зависит уровень миокардных морфофункциональных нарушений. Подробное изложение в предыдущей главе структуры миокардных и васкулярных клеток способствует более лучшему пониманию миокардных нарушений и их клиническим последствиям в условиях снижения коронарного кровяного потока. Поэтому второй главе предшествует описание сверхструктурных изменений, вызванных миокардной ишемией. Ишемический миокард претерпевает многочисленные и важные метаболические изменения (метаболизм жирных кислот, глюцидный и протеиновый метабоизм) в динамике кальция с последствиями в сократимом состоянии. Эти миокардные



Scanned with OKEN Scanner

морфофункциональные изменения являются обратимыми, если коронарная закупорка воздействуется своевременно. Наличие миокардной ишемии может быть выявлено и установлено различными технико-медицинскими средствами: электрокардиограмма, эхокардиограмма, компютеризованная томография и биохимические и энзиматические средства. Использование одной из вышеуказанных техник может обнаружить некрозную зону, способствует оценке динамики влияния используемого лечения, а также установлению вентрикулярной функции. Естественно, что чем обширней масса некрозированного миокарда, тем ниже функциональная способность вентрикулярного миокарда, тем самым возможности ограничения или снижения эффектов острой миокардной ишемии различны и затрагивают:

— улучшение дисфункции сердечного насоса путем ограничения расширения и, включительно, болезненных ощущений жизнеспособного ишемического миокарда в периферийной зоне некроза;

— гемодинамическое восстановление, борьба с возможными осложнениями и предупреждение осложнений, последующих начальной фазе.

Предохранение ишемического миокарда предполагает кроме физиопатологического понимания комплексных процессов, протекающих при острой ишемии, также знание фармакологии используемой медикации механизмов воздействия и других терапевтических факторов. Для максимальной эффективности терапевтические меры применяются как в можно ранней стадии.

Кислородная терапевтика рекомендуется в ранней стадии, в первые сутки, содействуя улучшению миокардного функционального режима и включительно умеренной прогностикации больных с острым миокардным инфарктом. Следует отметить, что благоприятное воздействие является предположительно результатом потребления кислорода миокардом путем гиперакции, ведущей к отрицательным инотропным и хронотропным эффектам как результат отложения симпатической медулосупраренальной деятельности вследствие повышения $PaO_2$.

В совокупность методов, благоприятно воздействующих на эволюцию острой миокардной ишемии, входит также энзиматическая и тромболитическая терапевтика — стрептокиназ и урокиназ, — администрируемые внутрикоронарно или внутривенозно. Предварительно применения селективной коронарной перфузии обычно прибегают к гепаринизации больного и к осуществлению коронографии, с помощью которых определяется место закупорки. Благоприятные эффекты ранней администрации тромболитико-энзиматической медикации характеризуются:

— ограничение расширения некрозной зоны, улучшение миокардной перфузии в инфактируемой области, снижение доли новой инфарктизации и осложнений, следовательно улучшение прогностикации.

Эффективным терапевтическим средством оказалась контрапульсация с внутриаортным пузырьком с максимальным воздействием на функциональные параметры левой вентрикулы путем его применения в первые 24—48 часов. Целесообразность хирургического лечения, важность и селекция казуистики лишь упоминаются.

Материал третьей главы основан на личном опыте авторов, накопленном в этой области.

Постановка диагноза ишемической кардиопатии посредством теста на усилие связана с интенсивностью усилия, который может быть подмаксимальным, средним и легким. Тест предоставляет возможность выя-



Scanned with OKEN Scanner

вить коронарную недостаточность у индивидуумов с ЕКС нормального состояния покоя.

Использованием различных нормограмм можно установить способность к усилию и включение тестируемого субъекта в определенную категорию его физических способностей и адаптационных возможностей кардиоваскулярного аппарата при различных степенях нагрузки. Для различных категорий деятельности используются таблицы с энергетическими затратами.

Посредством теста на физическое усилие даются оценки миокардно-коронарного страдания. Таким образом можно выявить ишемическое страдание. Известно, что в состоянии покоя может сосуществовать повышенная степень коронарной закупорки без клинических и электрокардиографических признаков миокардной ишемии и что большинство параметров, определяющих кардиоваскулярную функцию, имеют пониженное предиктивное значение относительно реакции сердца на усилие.

Таким образом можно выявить ишемическое страдание миокарда, а также оценку адаптивных возможностей коронарного потока при повышенных метаболических необходимостях миокарда. Потребности в кислороде миокарда при усилии некомпенсируются и таким образом появляется ишемическое страдание. После выяснения механизмов миокардно-коронарной адаптации к удовлетворению необходимого количества кислорода рассматриваются цели теста на усилие, показания и противопоказания теста на усилие, после чего излагается методология выбора типа усилия и критерии прекращения усилия.

Тест на усилие является положительным для диагноза ишемической кардиопатии посредством горизонтального или нисходящего отклонения сегмента Т, восходящего отклонения сегмента ST, сверхотклонения сегмента ST, изменений волны Т, иверсии волны U, а также изменений комплекса QRS. Рассматриваются и другие изменения с нередко трудно установленным значением, однако полезные в раннем диагнозе ишемической кардиопатии.

Основная цель теста на усилие состоит в определении степени и прогностики коронарного заболевания, а также в установлении трудовой неспособности, рекомендуя точные указания для интенсивности продолжительности и роду физической деятельности в рамках программы реабилитации.

В пятой главе излагаются физиопатологические соображения с диагностическими последствиями, а также дается подробный анализ этиологического, положительного и дифференциального диагноза. Упор ставится на описании клинической симптоматологии, являющейся нередко основой положительного диагноза. Для клинического диагноза только наличие боли является показательным.

Рассматриваются характерные черты ангинозной боли, элементы положительного и дифференциального диагноза среди клинических форм ишемической кардиопатии, а также при болезнях несердечного происхождения. В других случаях боль может быть атипичной относительно ее характеристик, места или распространения, а также некоторыми сопровождающими симптомами или вызывающей ее причиной. Поскольку ангинозная боль является клиническим выражением нарушения равновесия между поступаемым и необходимым количеством миокардного кислорода, более подробно рассматриваются терапевтические способы смягчения страданий, вызванных ишемическим миокардом. Особое замечание следует



Scanned with OKEN Scanner

сделать в связи с медикаментозными средствами, которые рассматриваются в свете актуальных воззрений клинической фармакологии. Излагаются физиопатологические аспекты с терапевтическими последствиями и рассматривается лечение нитратами, бета-блокантами, антагонистами кальция, другими медикаментами с протектирующим миокардно-коронарным действием, к которому следует дополнить антикоагулянтное, антиагрегантное и тромболитическое лечение.

Несмотря на то, что многие лекарственные препараты оказывают тормозящее действие на пластинчатые функции, ни один из рассмотренных медикаментов не адресуется всему механизму формирования артериальных тромбов, артериального тромбоза. Тромболитическая терапевтика в последнее время приобретает все более широкое перспективное применение.

Администрирование антиагрегантных веществ имеют в виду корректировку механизмов, стоящих в основе гиперагрегирования, будучи в зависимости от типа гиперагрегирования.

Контролируемые терапевтические пробы (антикоагулянтные, антипластинчатые, фибромиолитические) не дали всегда удовлетворительные результаты. Рассматриваются различные фармакодинамические аспекты относительно терапевтического использования вышеупомянутой медикаментации.

Включение физической тренировки в эту главу мотивируется его физиологической основой, состоящей в двух основных эффектах: повышение способности к повышенной выносливости и продолжительному усилию, результирующей из роста аэробной функциональной мощи или максимального потребления кислорода; второй эффект заключается в более экономичном режиме работы сердца и сосудов (более пониженная сердечная частота), а также в более низкой энергетической затрате для одного и того же проделанного усилия.

Известны физиологические эффекты физического усилия у здоровых и коронарно больных лиц, у которых можно достигнуть повышение выносливости к усилию с положительными и болеутоляющими эффектами, которые оказывают влияние на естественную эволюцию этих заболеваний.

Результат физической тренировки у коронарных больных различен от случая к случаю, и невозможно предвосхитить в практике благоприятный или отрицательный исход. В общих чертах в результате рекуперационного режима путем физической тренировки продолжительностью 3—6 месяцев у больных с грудными ангинами или миокардным инфарктом наблюдается значительное повышение соответствующей способности к нагрузкам, другими словами $VO_2$ макс, на примерно 20—50%. Значительные улучшения способности к усилию достигаются в первые 2—3 месяца физической тренировки. Естественно, что благоприятные, а также превентивные эффекты тренировки достигаются путем применения ряда принципов и методологий, в основе которых лежат критерии для составления тренировочной программы у коронарных больных.

В комплексном подходе к возможностям улучшения режима больного миокарда имеется в виду, кроме определения собственной позиции воззрения относительно факторов риска, их участие и в особенности меры по борьбе с ними.

Частота и опасность коронарно-миокардных заболеваний в современном виде, а также повышенная частота их атипических форм делают необходимым, кроме глубокого познания, также разработку ряда действий

по вторичному предупреждению и реабилитированию в случае этих заболеваний. Для ориентирования и положительный результат профилактического действия в ишемической кардиопатии, в особенности у больных с миокардным инфарктом, в первой части этой главы рассматриваются теоретические основы, общие принципы и текущие цели вторичного предупреждения и реабилитирования. В рамках общих принципов выбираются текущие цели программы предупреждения, но и реабилитирования, за которыми следуют используемые методы и средства, способные повлиять или воздействовать на изменение жизненного образа.

В продолжение основывается изложение некоторых средств и методов, которые вписываются в действие по борьбе или мультифункциональному корректированию, исходя из принципа интегрирования индивидуализирования в специфических условиях. Принятием мер общего характера, благодаря все больше проявляемому интересу к уравновешенному питанию, выполнению физических упражнений, борьбе с курением, а также использованию других гемодинамических, метаболических, эндокринных и т.д. факторов, наблюдается легкая тенденция к понижению случаев заболевания ишемической кардиопатией — которая однако остается в продолжение причиной смертности и заболеваемости, вызывающих озабоченность.

В последней части работы рассматривается используемая медикация и высказываются критические замечания в связи с рядом препаратов, входящих в программу предупреждения кардиопатии.

Аритмии, нарушения ритма, составляют отдел миокардно-коронарной патологии.

Анализ состояния здоровья занятого населения отметил наличие различных нарушений ритма сердцебиения. Вот почему в седьмой главе были рассмотрены такие аспекты, которые затрагивают случаи аритмий у занятого населения, при этом в первой части главы исследуются вентрикулярные экстрасистоли — наиболее часто встречаемого типа аритмии, — в меньшей мере рассматриваемые в специальной литературе. Упор ставится на выяснение аспектов, связанных с их значением и диагнозом в амбулаторных условиях на основании ряда отличительных симптомов и признаков. Обсуждается также и значение тестов на усилие в появлении вентрикулярных экстрасистолей. Диагноз, интерпретация и значение подобного вида аритмии осуществляются в зависимости от клинических данных каждого пациента. После установления и уточнения диагноза, который должен занимать важное место в амбулаторной практике, рассматривается в какой мере требуется применение лечения для занятого населения. Несмотря на существование некоторых разногласий относительно терапевтики при вентрикулярных аритмиях, которая применяется в зависимости от того, в какой мере это лечение переносится пациентом, вызывает ли оно или нет гемодинамические последствия.

В амбулаторной практике проблема аритмий должна занимать важное место, при установлении диагноза следует исходить из анализа каждого отдельного случая, определяя его прогностическое значение, показанность для антиаритмического лечения, наличие сопровождающих явлений с миокардно-коронарным или внесердечного заболевания.

Во второй части седьмой главы упор ставится на диагноз нарушений внутренне-вентрикулярного управления, правого полного блока ответвления, левого полного блока ответвления, переднего и заднего пучкового левого блока. В последней части проводится электро-векто-



Scanned with OKEN Scanner

кардиографический диагноз переднего пучкового левого блока сопровождаемого задним миокардным инфарктом, а также задне-базального инфаркта, изолированного и сопровождаемого правым блоком ответвления; глава завершается изложением основных терапевтических принципов при некоторых нарушениях внутривентрикулярного управления.

Работа по оптимизации диагностицирования кардиомиопатий мотивируется и оправдывается все возростающей тенденцией роста сердечных заболеваний, а также возросшими техническими возможностями исследования, что в свою очередь привело к углублению этиопатогенезу — еще полностью не выясненного — и к раннему диагнозу. В этом общем контексте в восьмой главе «Диагноз и лечение кардиомиопатий» мы рассмотрели основные понятия по данной терминологии, а также актуальные критерии классификации кардиомиопатий согласно с рекомендациями, содержащимися в "Raport of a WHO Expert Committee", опубликованного в 1984 г. в Женеве.

В продолжение для каждого типа кардиомиопатии излагаются гистологические и электроно-оптические изменения, элементы клинического и функционального диагноза и терапевтические средства, а также приводятся некоторые данные в связи с их прогностикацией.

В последней части главы дается классификация специфических миокардических заболеваний (*specific heart muscle disease*), известных до недавнего времени под названием «вторичных кардиомиопатий».

В рамках этой неоднородной группы заболеваний, на основе личных опытных данных и сведений, почерпнутых из сведений специальной литературы, рассматриваются некоторые морфофункциональные изменения миокарда, вызванные: хроническим приемом алкоголя, определенными, эндокринными метаболическими заболеваниями, гипокромной анемией, а также у некоторых женщин в период беременности.

По линии освещения практических проблем кроме симптомов излагаются данные клинической и электрокардиографической семиологии, а также методы лечения, которые в основном устраняют вызвавшую эти заболевания причину, а также сопровождающих их клинических проявлений.

BIBLIOTECA JUDETEANA
„GH.ASACHI"
IASI

Scanned with OKEN Scanner